

THESIS

BONN

1969

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WERT EINER EPF-BESTIMMUNG
IM MENSCHLICHEN SERUM FÜR DIFFERENTIALDIAGNOSE UND
THERAPIEBEURTEILUNG DER ENDOKRINEN ORBITOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Bruno Risse
aus Bestwig

Bonn 1969

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WERT EINER EPF-BESTIMMUNG
IM MENSCHLICHEN SERUM FÜR DIFFERENTIALDIAGNOSE UND
THERAPIEBEURTEILUNG DER ENDOKRINEN ORBITOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Bruno Risse
aus Bestwig

Bonn 1969

Angerfertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. U. Dardenne

2. Referent: Prof. Dr. R. Siebeck

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1969

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. R. Siebeck

Herstellung: R. Schwarzbald, 5301 Witterschlick b. Bonn

Meinem Vater in Dankbarkeit
gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0117

G l i e d e r u n g

=====

	Seite
<u>Einleitung</u>	6
 <u>Literatur</u>	
1. Pathogenese der endokrinen Orbitopathie	8
a) lokale Veränderungen am Auge	8
b) übergeordnete endokrine Faktoren	10
2. biologischer Nachweis des EPF im Patientenserum . .	18
3. Kritik und Ablehnungen des biologischen Fischtests.	24
4. Therapie der endokrinen Orbitopathie, besonders die Thyroxin-Behandlung	26
 <u>Material und Methodik</u>	29
 <u>Eigene Untersuchungen und Ergebnisse</u>	
1. TSH in Normalserum	33
2. Serum von Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie	35
3. Serum von Patienten mit einer behandelten endokrinen Orbitopathie	49
4. Serum von Patienten mit einem nicht endokrinen Exophthalmus	57
5. Beeinflussung eines experimentellen Exophthalmus durch d-Thyroxin	58
 <u>Diskussion</u>	
1. Diskussion der Methode	67
2. Diskussion der Ergebnisse	72
a) TSH in Normalserum	72
b) Patientenserum	74
c) Wirkung von d-Thyroxin auf einen experimentellen Exophthalmus	82
 <u>Zusammenfassung</u>	84
 <u>Literaturverzeichnis</u>	85

E i n l e i t u n g

Das Krankheitsbild der endokrinen Ophthalmo- oder besser Orbitopathie weist noch immer differentialdiagnostische Schwierigkeiten auf. Der klinische Nachweis bestimmter Augensymptome kann zwar im Zustand des voll entwickelten Krankheitsbildes die Diagnose einer endokrinen Orbitopathie erbringen, läßt aber im Falle unvollständiger und weniger symptomatischer Verlaufsformen die Diagnose offen; häufig ist der endokrine Exophthalmus nicht sicher von einem durch entzündliche oder tumoröse Prozesse verursachten zu trennen.

Neben der 1958 von HORST und ULLERICH (26) entwickelten Radiojoddiagnostik hat der erstmals von DOBYNS und WILSON (20) 1954 definierte biologische Fischtest zum Nachweis eines exophthalmusproduzierenden Faktors (E P F) im Patientenserum die bis dahin unsichere Differentialdiagnose allgemein verbessert. Die widerspruchsvollen Angaben in der Literatur über die Methodik und die Ergebnisse des biologischen Fischtests veranlaßten jedoch die Entwicklung eines eigenen Fischtests an der Universitäts-Augenklinik in Bonn.

Im Rahmen der Arbeiten des Herrn Prof. Dr. U. DARDENNE (10) habe ich nun an Hand von 32 Patienten mit Exophthalmus teils unbekannter Pathogenese den diagnostischen Wert dieses methodisch neuen Bestimmungsverfahrens von EPF untersucht. Mit Hilfe eines Vergleichsstandards wurde versucht, aus der Zunahme der Intercornealdistanz (I C D) bei Goldfischen nach Injektion von Patientenserum Rückschlüsse auf das Ausmaß der exophthalmogenen Aktivität im entsprechenden Serum zu ziehen.

Ferner wurde untersucht, ob das heute zur Behandlung endokriner Orbitopathien angewandte Medikament: d-Thyroxin auch auf einen experimentell durch Injektion von exophthalmogenen TSH-Präparaten an Goldfischen erzeugten Exophthalmus eine reduzierende Wirkung ausübt.

Die Entwicklung und eine ausführliche Beschreibung der neuen Methode des biologischen Fischtests ist in den Dissertationsar-

beiten von ZIPP (67), HANRATH (24) und NÖCKER (38) zu finden. Da in diesen Arbeiten auch schon die spontanen physiologischen Schwankungen der ICD bei nicht injizierten und mit Kochsalzlösungen injizierten Goldfischen, die Änderungen der ICD nach Injektion von Normalserum, die Wirkungen verschiedener Hormone auf einen experimentellen Exophthalmus und säulenchromatographische Trennungen von EPF aus exophthalmogenen TSH-Präparaten und Patientenseren untersucht wurden, sind diese zwar auch in der Literatur behandelten Teilfragen in dieser Arbeit vernachlässigt oder ganz ausgeschieden worden.

L i t e r a t u r

1. Die Pathogenese der endokrinen Orbitopathie

Der Grund für die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bei der Beurteilung eines Exophthalmus liegt in der Vielzahl seiner oft schwer erkennbaren Ursachen. So gibt es nach REEH und SINGER (41) mehr als 75 verschiedene Ursachen für die Entstehung eines Exophthalmus; 90% aber sind auf folgende zehn Hauptursachen zurückzuführen:

- endokrine Störungen
- Hämangiome und Aneurysmen
- Meningiome
- Dermoide
- chronische Granulome
- lymphatische Erkrankungen
- Tränendrüsenmischtumoren
- Gliome des nervus opticus
- entzündliche Affektionen oder Tumoren aus den Nasennebenhöhlen
- in die Orbita eindringende Nerventumoren.

Bei der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie hat man zwischen lokalen Veränderungen im Orbitalgewebe, der Lider und der äußeren Augenmuskeln (a) einerseits und den übergeordneten endokrinen Faktoren (b) andererseits zu unterscheiden.

a) Nach den heutigen pathologisch-histologischen Erfahrungen ist eine mukoid-ödematöse Durchtränkung des orbitalen Binde-, Fett- und Muskelgewebes die primäre Ursache eines endokrinen Exophthalmus (26; 53; 56; 60; 65). Verantwortlich für das Zustandekommen dieses Ödems sind nach WYBAR (65) und SMELSER (53) folgende Faktoren: das relativ sehr hydrophile Fettgewebe der Orbita, die Permeabilitätsänderung der Kapillaren und die von ASBOE-HANSEN und Mitarb. (2) experimentell nachgewiesene abnorme Zunahme der hydrophilen sauren Mukopolysacchariden, besonders der Hyaluronsäure. Dagegen dürfte eine durch Obstruktion hervorgeru-

fene venöse Stase oder eine Änderung des Muskeltonus keine ursächliche Rolle spielen (11; 26). Die vermehrte Synthese von sauren Mukopolysacchariden, die sich durch vermehrte Sulfataufnahme des Gewebes bestimmen läßt, hat nach BRAUN-FALCO und PETZOLDT (6) eine Parallele im prätibialen Myxödem, so daß man neuerdings eine verwandte Pathogenese zwischen endokriner Orbitopathie und prätibialem Myxödem vermutet.

Im fortgeschrittenen Stadium des endokrinen Exophthalmus kommt es zu einer chronisch-entzündlichen Infiltration des Gewebes mit einer starken Zunahme der basophilen Lymphozyten ("mast cells") und schließlich zu einer fibrösen Umwandlung des Orbitalgewebes, was möglicherweise eine erhebliche Motilitäts-einschränkung des Auges zur Folge hat (30; 53; 56; 59; 65;).

Von den vielen mit einer endokrinen Orbitopathie bisher assoziierten Lidsymptomen (DAY, 13) haben besonders die Oberlidretraktion (Dalrymplesche Zeichen), das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten (von Graefesche Zeichen), die herabgesetzte Lidschlagfrequenz (Stellwagsche Zeichen) und das Auftreten von Lidödemen diagnostische Bedeutung. Während DAYTON (15) glaubt, daß diese Lidsymptome bei einem schon bestehenden Exophthalmus durch die Protrusio bulbi selbst verursacht werden, sind HORST und ULLERICH (26) der Meinung, daß sie nur auf einen Spasmus des vom Nervus oculomotorius innervierten Musculus levator palpebrae zurückgeführt werden können. Demgegenüber sind nach VAIL (62) die tatsächlichen Ursachen dieser Symptome immer noch unbekannt. Schon 1936 konnte SMELSER (47) durch seine Versuche an Meerschweinchen nachweisen, daß der endokrine Exophthalmus nicht von einer funktionierenden sympathischen Innervation abhängig ist, also nicht durch einen nervalen Mechanismus ausgelöst wird.

Nach HORST und ULLERICH (26) haben jedoch auch die Augenmuskelparesen, die in erster Linie die Mm. rectus superior, obliquus inferior und rectus lateralis betreffen, eine neurogene Ursache. Dagegen aber haben zahlreiche andere Autoren (15; 37; 48; 56; 60) durch histologische Untersuchungen des klinischen und experimentellen endokrinen Exophthalmus nachgewiesen, daß diese Paresen

durch Rundzelleninfiltration und interstitielle Ödeme in den extraokulären Muskeln und durch nekrotische Degeneration einzelner Muskelfasern mit Strukturverlust verursacht werden. Nach SCHULTZ und Mitarb. (46) kommen diese Augenmuskellähmungen und die darauf beruhende Diplopie sowohl bei endokrinen als auch bei durch Tumoren bedingten Exophthalmus vor und stehen in Beziehung zum Grad der Protrusio bulbi.

So wie keines der oben beschriebenen Symptome bei isoliertem Auftreten die Diagnose einer endokrinen speziell auf das Auge einwirkenden Störung erlaubt, weil sie ausnahmslos auch bei Prozessen anderer Genese und ohne begleitende Protrusio bulbi beobachtet werden, so ist auch die oft bei einer endokrinen Orbitopathie beobachtete Konvergenzschwäche (Moebius-Zeichen) allein nicht für dieses Krankheitsbild pathognomonisch.

b) Diesen in der Orbita selbst lokalisierten Veränderungen und klinisch sichtbaren Symptomen liegen humorale, endokrine Störungen als Ursache zugrunde. Der früher im Zusammenhang mit dem *Morbus Basedow* vermutete einzige ursächliche Faktor, nämlich eine Schilddrüsenfunktionsstörung muß heute auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen als überholt und zum Teil als falsch gelten.

So hat man zahlreiche Fälle von endokrinen Orbitopathien beobachtet, wo offensichtlich keine Schilddrüsenfunktionsstörungen weder im Sinne einer erwarteten Hyperthyreose noch einer Hypothyreose vorlagen; und ebenso gibt es viele Patienten, die an einer Hyperthyreose leiden, aber keine Augensymptome aufweisen. Ferner spricht gegen die Schilddrüsentheorie, daß die Augensymptome in vielen Fällen erst nach einer Behandlung der Hyperthyreose in Form einer Strumektomie oder mit thyreostatischen Mitteln auftraten. So hat DOBYNS (18) den Exophthalmus von insgesamt 233 Patienten nach einer Strumektomie bis zum 15. Tag nach der Operation beobachtet und festgestellt, daß die Protrusio bulbi durchschnittlich um 1,25 mm zunahm. Das wurde später auch von HORST und ULLERICH (26) bestätigt. Obwohl ein so geringgradiges Hervortreten der Augen oft dem behandelnden Arzt nicht auffällt und für den Patienten auch bedeutungslos ist, der anfänglich einen normalen

Augenbefund hatte, so wird doch auch von Patienten berichtet, bei denen es nach einer Strumektomie zu progressiven Verschlechterungen des Augenbefundes kam, die bei vielen zur Enukleation führte (18; 26). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich, wie DOBYNS (18) 1950 nachwies, nach einer Behandlung mit thyreostatischen Mitteln. Bei einem Vergleich zwischen Grundumsatzabnahme und Exophthalmometerwerten unter einer solchen Behandlung stellte er fest, daß in allen Fällen mit der Abnahme des Grundumsatzes eine Zunahme der Protrusio bulbi einherging. Nach DAYTON (15) zeigten sich die Augensymptome wenige Monate bis zu 13 Jahren nach der primären Schilddrüsenfunktionsstörung.

Schließlich spricht auch die 1959 von BARRAQUER und CANADELL (5) gemachte Beobachtung, daß nämlich das Schilddrüsenhormon Thyroxin in kleinen Mengen reduzierend auf einen endokrinen Exophthalmus wirkt und deshalb sogar als Therapeutikum bei euthyreoten Patienten mit malignen Orbitopathien diskutiert wird, gegen die jahrzehntelange Auffassung, daß die endokrine Orbitopathie als direkte Folge einer Hyperthyreose anzusehen ist. Der nach Gaben von größeren Mengen Thyroxin aufgetretene Exophthalmus ist nach BARRAQUER und CANADELL (5) auf einen gegenregulatorischen toxischen Mechanismus: Thyroxin - Nebennierenrindenhormone - Hypophyse zurückzuführen.

Aber auch die zahlreichen Versuche von SMELSER (47; 53), der an thyreoidektomierten Meerschweinchen einen Exophthalmus erzeugen konnte, schließen Thyroxin oder die Schilddrüse als pathogenetisch ursächlichen Faktor aus.

Nachdem man nun Thyroxin als pathogenetisch ursächlichen Faktor ausschließen konnte, lag es nahe, das thyreotrope Hormon (T S H) oder zumindest eine unter pathologischen Umständen erhöhte Sekretion dieses Hormons für das Entstehen einer endokrinen Orbitopathie verantwortlich zu machen. Aber auch hier zeigten klinische Erfahrung und experimentelle Untersuchungen, daß TSH allein nicht pathologisch auf das Auge wirken kann. (65) Obwohl die schon oben erwähnte Beobachtung, daß erst nach Behandlung einer Hyperthyreose Symptome an den Augen auftreten können, die Theorie zu unterstützen scheint, daß die durch diese Behand-

lung hervorgerufene Stimulierung der TSH-Sekretion in der Hypophyse die Ursache dieser späten Manifestation eines Exophthalmus ist, so müßte doch nach TENGROTH und FRISEN (59) öfter infolge einer thyreostatischen Behandlung eine endokrine Orbitopathie auftreten als das in Wirklichkeit der Fall ist. Die gleichen Autoren stellten im Experiment fest, daß gereinigtes TSH mit dem Grad seiner Reinigung seine exophthalmusproduzierende Aktivität verliert.

Ferner zeigen neuere Untersuchungen, daß in den wenigsten Fällen einer Basedowschen Erkrankung ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum gefunden wurde; lediglich bei den Hyperthyreose-Patienten, die eine Struma aufwiesen, fand man unabhängig von begleitenden Augensymptomen einen deutlich erhöhten TSH-Spiegel im Blut. (HORSTER und Mitarb. 28; 29). Man kann die Entwicklung endokriner Augensymptome nicht mit einem normalen oder erhöhten TSH-Spiegel in Zusammenhang bringen. Diese Feststellung machte auch SMELSER (53) schon 1962.

ULLERICH (26; 61) dagegen macht noch TSH für das Entstehen eines endokrinen Exophthalmus verantwortlich. Seiner Meinung nach werden die Funktionsabläufe des Hypophysenvorderlappens und der Schilddrüse nicht durch einen einfachen Reflexmechanismus, sondern über ein Reglersystem gesteuert. (feed-back: TSH-Thyroxin). Der Rezeptor des Regelkreises ist im Hypophysenhinterlappen zu suchen. Ein Defekt in diesem Kreis führt zu einer vermehrten Produktion des TSH und damit einerseits zu einer endokrinen Orbitopathie, andererseits zu einer Stimulierung der Schilddrüse. Außerdem beweiße seiner Ansicht nach die Radiojod - Diagnostik, daß bei allen Verlaufsformen der endokrinen Orbitopathie eine hypophysäre Stimulation der Thyreoidea nachweisbar sei, daß somit Augenbefund und Schilddrüsenstoffwechseleränderungen koordinierte Symptome einer übergeordneten Veränderung seien. Dabei müsse die exophthalmogene Wirkung des Hypophysenvorderlappens zwar nicht mit der thyreotropen identisch, sondern lediglich miteinander gekoppelt sein (HORST und ULLERICH, 26).

WERNZE und DHOM (63) dagegen zeigten durch ihre Versuche an Goldfischen, daß offensichtlich zwischen einem thyreotropen und exophthalmogenen Effekt zu unterscheiden ist; nach Injektion eines

ungereinigten TSH-Präparates reagierten 44% der Goldfische zwar mit einer Schilddrüsenaktivitätssteigerung, nicht jedoch mit einem Exophthalmus.

Nach der von TENGROTH und FRISEN (59) und ebenso von HORSTER und Mitarb. (28; 29) gemachten Feststellung, daß zwischen TSH-Titer, Hyperthyreose und endokrinem Exophthalmus keine Beziehung besteht, kann die lange Zeit praktizierte Einteilung der endokrinen Orbitopathie in thyreotrope und thyreotoxische nicht mehr gerechtfertigt werden. Aus klinischer Sicht war diese Einteilung auch schon früher von einigen Autoren abgelehnt worden (13; 26; 65).

Heute wird als zentrale endokrine Ursache eines Exophthalmus eine exophthalmogene Hypophysenvorderlappensubstanz betrachtet, die DOBYNS (20) 1954 "exophthalmos producing substance" (EPS) nannte und im deutschsprachigen Raum auch als exophthalmusproduzierender Faktor (EPF) bezeichnet wird. 1932 beobachteten erstmals SCHOCKAERT (43) im Experiment an jungen Enten und LOEB und FRIEDMAN (36) an Meerschweinchen, daß sich nach Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten ein Exophthalmus am Versuchstier einstellt. Dies wurde später von zahlreichen anderen Autoren bei Versuchen an verschiedenen Tieren bestätigt (1; 5; 7; 12; 16; 33; 39; 40; 42; 45; 47; 51; 63).

DERKINDEREN und Mitarb. (16), DOBYNS und Mitarb. (21), PIMSTONE und Mitarb. (39), SMELSER und OZANICS (51) und TENGROTH und BRUNISH (55) stellten in ihren Versuchen am Fisch bzw. am Meerschweinchen eine grobe direkte Beziehung zwischen der injizierten Menge des Hypophysenvorderlappenextrakts und dem Grad des Exophthalmus fest. HORSTER (30) dagegen konnte durch seine Experimente diese Feststellung nicht bestätigen.

Da das bei den Untersuchungen verwandte exophthalmogene Hypophysenvorderlappenextrakt stets eine mehr oder weniger große TSH-Konzentration aufweist, (EPF als Verunreinigung in TSH-Präparaten!) kommen SMELSER (53), TENGROTH und FRISEN (59) und WYBAR (65) zu dem Schluß, daß EPF zwar ein separater Faktor oder eine isolierte Substanz ist, die aber chemisch nahe mit TSH verwandt ist und synergetisch mit ihm wirkt. TENGROTH und FRISEN (59) und KEMPER (33) glauben allerdings nicht, daß die exophthal-

mogene Aktivität einem einzigen Hormon oder Hormonfaktor zuzuschreiben ist, sondern vielmehr dem gesamten Hypophysenvorderlappenextrakt, der quantitativen Verteilung der glandotropen Hormone untereinander.

Sicher ist aber EPF nicht mit TSH identisch, was JEFFERIES (31) erstmals 1949 durch die Trennung von EPF und TSH bewies; er stellte fest, daß Hypophysenvorderlappenextrakte nach Jodierung bei pH 4,2 ihre thyreotrope Wirkung um 95% verlieren, der exophthalmogene Effekt dagegen kaum gestört wird. DOBYNS und STEELMAN (19) erreichten eine partielle Trennung dieser Substanzen durch eine Fällungsreaktion in 8%iger Trichlorazetessigsäure, und BRUNISH und Mitarb. (8; 9) gelang eine chemische Reinigung des EPF und Trennung von TSH mit Hilfe chromatographischer Methoden; danach hat EPF ein Molekulargewicht von etwa 40500.

EPF ist nach HORSTER und Mitarb. (28; 29) normaler Bestandteil aller Hypophysen unabhängig von ihrer TSH-Konzentration, da alle Hypophysenvorderlappenpräparate eine exophthalmogene Reaktion im Experiment zeigen können. Während HORST und ULLERICH (26) glauben, daß die peripheren lokalen Augenbefunde: die Lidsymptome, die motorischen Störungen und Veränderungen im Orbitalgewebe durch den EPF nicht direkt durch dessen Wirkung auf das Orbitalgewebe hervorgerufen werden können, sondern nur von der Hypophyse aus über das Nervensystem ausgelöst werden, da die in 10% der Fälle festzustellende Einseitigkeit eines Exophthalmus (JAENSCH/HOLLWICH, 32) nur eine Manifestation über das bilateral angelegte Zentralnervensystem ermöglicht, ist SMELSER (53) der Meinung, daß die endokrine Orbitopathie eine spezifische Reaktion des spezifischen Orbitalgewebes auf Grund einer endokrinen Stimulierung ist; EPF könne eine Permeabilitätsänderung der orbitalen Kapillaren und die abnorme Zunahme der hydrophilen Substanzen im Orbitalgewebe verursachen, der eine Flüssigkeitseinströmung ins Gewebe folgt. SMELSER wird darin von BARRAQUER und CANADELL (5) unterstützt, die ihrerseits experimentell durch Injektion von exophthalmogenen Substanzen ins retrobulbäre Fettgewebe einen Exophthalmus am Goldfisch erzeugen konnten.

BRAUN-FALCO (6), BRUNISH und Mitarb. (8) und VAIL (62) glauben sogar, daß EPF einen generalisierten hormonellen Effekt hat und

nicht nur einen - wie der Begriff "EPF" fälschlicherweise zuerst vermuten läßt - lokal-begrenzten auf das Auge; zwar scheine das retrobulbäre Fett- und Bindegewebe am empfindlichsten zu sein, dennoch aber sei auch eine Wirkung des EPF auf die Tränen-drüse, die Augenmuskeln, den Knorpel, die Skelettmuskulatur und im retroperitonealen Fettgewebe festzustellen. Ihrer Meinung nach muß die Akkumulation von sauren wasserbindenden Mukopolysacchariden, wie sie histologisch am endokrinen Exophthalmus festgestellt wurde, direkt auf EPF bezogen werden.

Die Beziehungen zwischen EPF und anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde sind in der Literatur sehr widerspruchsvoll dargestellt.

ATERMAN und Mitarb. (3) erzeugten mit Cortisonen bei Ratten mit großer Sicherheit einen Exophthalmus; BARRAQUER und CANADELL (5) unterstützen ATERMAN zwar durch ihre Untersuchungen an Goldhamstern in der Meinung, daß die Nebennierenrinde zur Erzeugung eines endokrinen Exophthalmus unentbehrlich sei, fanden aber bei ihren Versuchen an Goldfischen gegenteilige Ergebnisse. Danach und ebenso nach JEFFERIES (31), SMELSER und Mitarb. (51; 52; 53) und DERKINDEREN und Mitarb. (17) haben die Hormone: ACTH, STH, Gonadotropine, Cortisone, Testosteron, Progesteron und Oestrogene, isoliert injiziert, keinen exophthalmogenen Effekt. SMELSER und OZANICS (51) jedoch fanden, daß schon ein Gemisch von ACTH, STH, FSH und LTH mit geringsten TSH-Verunreinigungen am thyreoidektomierten Meerschweinchen einen Exophthalmus machen kann. BARRAQUER und CANADELL (5), SMELSER (52; 53) und TENGROTH und FRISEN (59) stellten im Experiment fest, daß ACTH, Cortisone und Androgene zusammen mit exophthalmogenen Substanzen einen Exophthalmus verstärken, während die Oestrogene einen hemmenden Effekt aufweisen. Diese Tatsache könnte das häufigere Vorkommen einer malignen progressiven Orbitopathie bei Männern erklären, wogegen bei Frauen häufiger relativ leichte Ophthalmopathien im Zusammenhang mit Hyperthyreosen besonders im Klimakterium auftreten (44; 50; 59). BARRAQUER und CANADELL (5) glauben, daß ACTH oder Cortisone eine verstärkende Wirkung möglicherweise insofern haben, als sie die Sensibilität des retrobulbären Gewebes für EPF erhöhen. SMELSER

und OZANICS (52) jedoch weisen darauf hin, daß der Mechanismus dieser verstärkenden Wirkung durch die Cortisone noch nicht geklärt ist, da noch folgende Widersprüche bestehen:

1. Der Exophthalmus beruht auf einer Zunahme der Mastzellen und der mukoiden Grundsubstanz im orbitalen Gewebe.
2. Cortisone reduzieren im Experiment merklich die Anzahl der Mastzellen und die mukoiden Grundsubstanz im Bindegewebe.

KEMPER (33) erhielt bei seinen Versuchen an Karpfen gegenteilige Ergebnisse; danach läßt sich ein experimentell erzeugter Exophthalmus durch TSH, LTH und Oestrogene teilweise erheblich steigern, während Progesteron und Testosteron nur einen geringen Einfluß zeigen.

WYBAR (65) und WERNZE und DHOM (63) lehnen die Hypothese ab, daß ACTH oder Cortisone eine endokrine Orbitopathie verursachen oder im Experiment beeinflussen können.

Neuerdings wird noch ein weiterer Faktor, der bei der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie im Zusammenhang mit der Basedowschen Erkrankung eine Rolle spielt, das sogenannte L A T S ("long-acting thyroid stimulator")¹⁾ diskutiert. Ebenso wie EPF ist auch LATS noch nicht chemisch isoliert oder synthetisiert worden und so ebenfalls noch ein aus pathophysiologischen und experimentellen Gründen heraus aufgestelltes Postulat. Während SMELSER (53) LATS 1962 noch für einen möglicherweise mit TSH oder EPF identischen Faktor hält, weisen KLEIN und HORSTER (34), PIMSTONE und Mitarb. (39) und TENGROTH und FRISEN (59) darauf hin, daß LATS nicht mit TSH oder EPF identisch sein kann, da es nicht hypophysären Ursprungs ist; während EPF stets nach Hypophysektomie verschwindet, kann die LATS-Reaktion noch eindeutig nachweisbar sein. PIMSTONE und Mitarb. (39) halten es für möglich, daß der EPF die Ausschüttung und Wirkung von LATS beeinflussen kann;

1) Der Terminus L A T S wurde auf der 4. International Goitre Conference, London, Juli 1960 festgelegt.

ihrer Meinung nach korreliert LATS mehr als EPF mit einer endokrinen Orbitopathie.

Ausgiebig beschäftigen sich HORSTER, SCHLEUSENER und SCHIMMELPFENNIG (28; 29) mit der Differenzierung von LATS und EPF. Sie geben eine säulenchromatographische Trennung von EPF und LATS an: Seren mit positiven LATS- und EPF-Reaktionen wurden mit Hilfe der Gelfiltration durch Sephadex G200 fraktioniert; während sich die gesamte LATS-Aktivität stets in der zweiten Fraktion befand, enthielt die dritte Fraktion die gesamte EPF-Aktivität. In der gleichen Arbeit wird darauf hingewiesen, daß LATS zwar bei allen Hyperthyreoseformen mit und ohne begleitender Orbitopathie anzutreffen ist, besonders aber im Serum von Patienten mit einer Hyperthyreose und gleichzeitiger endokriner Orbitopathie, vor allem jedoch nach Therapiebeginn nachgewiesen werden kann; dennoch sei es klinisch zumindest nicht möglich, die pathogenetische Rolle von LATS bei einem endokrinen Exophthalmus zu klären. Im übrigen halten die Autoren LATS nicht für einen auslösenden, pathogenetischen Faktor, sondern eher für einen Indikator gewisser Stoffwechselprozesse, die bei der Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie von Bedeutung sind; LATS könnte möglicherweise ein S-7-Gammaglobulin mit Antikörpereigenschaft sein (28; 30).

Die Rolle des Hypothalamus ist im Zusammenhang mit der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie wenig untersucht worden. HORST und ULLERICH (26) sehen im Hypothalamus die Schaltzentrale zwischen Hypophyse und Zentralnervensystem, so daß sich ihrer Meinung nach folgendes theoretisches pathogenetisches Schema ergeben würde: primärer endokriner Impuls vom Hypophysenvorderlappen trifft auf den Hypothalamus, wird hier auf andere Zentren umgeschaltet und ruft so die Augensymptome neurogen hervor; die Schilddrüse demgegenüber wird direkt auf humoralem Wege stimuliert.

Nach SMELSER (53) und WINTER (64) ist dieses Schema fragwürdig; sie meinen, daß der Hypothalamus wie über viele andere Hypophysenhormone auch über EPF eine übergeordnete Kontrolle ausübt, synergistisch mit der Hypophyse wirkend. So ist gerade-

zu im Gegensatz zu HORST und ULLERICH nach SMELSER der Hypothalamus der primäre Angriffspunkt eines entsprechenden exogenen oder endogenen Reizes, wodurch bestimmte Bezirke im Hypothalamus stimuliert werden; der Hypothalamus wiederum stimuliert auf neurosekretorischem Wege die Adenohypophyse, worauf eine Sekretion des entsprechenden Hormons erfolgt und seine endokrine Wirkung unter pathologischen Verhältnissen klinisch sichtbar wird. Diese Theorie wird durch zahlreiche experimentelle Studien unterstützt (4; 22; 23; 25; 66).

HORSTER (30) stellt 1967 folgende Theorie der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie auf: EPF wird nur unter pathologischen Verhältnissen bei endokrinen Störungen aus der Hypophyse sezerniert. Unter pathologischen Verhältnissen versteht er eine Störung der Sekretion der glandotropen Hormone durch exogene, medikamentöse, operative oder psychische Einflüsse oder durch endogene hormonelle Krisen. Dabei bleibt die Synthese der hypophysären Hormone inkomplett, und es werden sogenannte Precursoren sezerniert, zu denen EPF möglicherweise gehört. EPF veranlaßt nun direkt die lokalen Veränderungen in dem durch verminderte Ansprechbarkeit auf Thyroxin oder/und durch Abnahme der Thyroxin-Konzentration prädestinierten retrobulbären und perikulären Gewebe.

2. Der biologische Nachweis des EPF im Patientenserum

DOBYNS und WILSON (20) wiesen als erste 1954 darauf hin, daß derselbe hypophysäre Faktor, mit dem man experimentell am Versuchstier einen Exophthalmus erzeugen kann, im Serum von Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie, nicht aber im gesunden menschlichen Normalserum nachzuweisen ist. BRUNISH (7), SMELSER (48), TENGROTH (56) und THIEL (60) weisen auf die Ähnlichkeit der tierexperimentellen Augenveränderungen mit den bei menschlichen endokrinen Orbitopathien auftretenden Augensymptomen hin

und stellen fest, daß die nach Injektion eines Hypophysenvorderlappenextraktes und nach Injektion von Patientenserum registrierbaren Augenveränderungen identisch sind. Die Ergebnisse von DOBYNS und WILSON (20) wurden später von zahlreichen Autoren bestätigt (16; 17; 28; 30; 34; 39, 59). Danach entspricht der Nachweis des EPF im Serum einer pathologischen hypophysären Fehlsekretion und hat so besonders einen diagnostischen Wert, da EPF bei allen endokrinen Orbitopathien im hormonell aktiven Stadium nachzuweisen ist.

Nach DERKINDEREN und Mitarb. (16; 17) ist die exophthalmusproduzierende Aktivität bei thyreotoxischen Patienten mit einer Orbitopathie höher als bei euthyreoten, bei thyreotoxischen Patienten ohne Orbitopathie dagegen meist negativ oder schwach positiv. Ebenso fanden sie einen erhöhten EPF-Titer bei Patienten mit Augensymptomen, die primär an einem Cushing Syndrom oder einer Akromegalie litten, wogegen bei anderen mit gleichen Krankheitsbildern aber ohne Exophthalmus die EPF-Reaktion negativ verlief. Während Patienten mit einseitigen endokrinen Orbitopathien relativ hohe EPF-Aktivitäten zeigten, erhielten die Autoren die positivsten Ergebnisse bei malignen, progressiven Orbitopathien.

Entgegen früherer Annahmen, wonach zwischen EPF-Spiegel im Serum bzw. Grad der EPF-Reaktion im biologischen Test und dem Schweregrad der Protrusio bulbi eine Beziehung bestehen sollte, (20) kam man später übereinstimmend zu der Auffassung, daß kein Zusammenhang zwischen der gemessenen EPF-Aktivität einerseits und dem Ausmaß der Hormonproduktion und dem Schweregrad der endokrinen Orbitopathie beim Patienten andererseits besteht (16; 21; 34). Denn nach HORSTER und Mitarb. (28) ist es möglich, daß Patienten mit endokrinen Exophthalmus keinen erhöhten EPF-Spiegel im Serum aufweisen, andere dagegen schon einen relativ hohen, jedoch keine Augensymptome, die sich dann allerdings zum Teil nach kurzer Zeit plötzlich und oft progressiv entwickeln.

DOBYNS und Mitarb. (21), HORSTER und Mitarb. (28) und LORD BRAIN (37) geben an, daß der EPF-Nachweis bei Patienten im frühen akuten Stadium der Erkrankung besonders eindeutig positiv ausfällt, während er bei Patienten, die schon über mehrere Jahre ent-

sprechende Augensymptome haben, negativ ist; möglicherweise deshalb, weil sich dann der Exophthalmus fibrös manifestiert hat und nicht mehr endokrin stimuliert wird. Dagegen ist es nach HORSTER und Mitarb. (28) jedoch möglich, daß der EPF nach einer operativen Behandlung oder Radiojodtherapie einer Hyperthyreose vorübergehend im Serum nachzuweisen ist.

Nach einer Therapie mit d-Thyroxin allerdings verschwindet EPF in der Regel nach einigen Monaten aus dem Blut (35).

Während die ersten Tierexperimente zum Nachweis von EPF in Hypophysenvorderlappenextrakten an Meerschweinchen (36; 51; 54), Ratten (3), Goldhamstern (5) und Fischen (12; 20; 39; 45) gemacht wurden, hat man sich zum Nachweis von EPF im Patientenserum auf bestimmte Fischarten: Elritzen, Karpfen und Goldfische beschränkt, da sich bei ihnen der Exophthalmus besonders gut und schnell entwickelt und einfach gemessen werden kann, indem man den Abstand von einem Cornealscheitel zum anderen, die Inter-cornealdistanz (I C D), vor und nach einer Injektion bestimmt. Fische antworten auf eine EPF-Injektion innerhalb von 24 Stunden, Meerschweinchen dagegen zeigen erst nach acht Tagen ihre maximale Reaktion (59).

DOBYNS und Mitarb. (20; 21) benutzten für ihre Untersuchungen Elritzen (*Fundulus heteroclitus*) und erzielten damit eine gute Reproduzierbarkeit des Tests; sie stellten fest, daß die Ergebnisse bei mehreren Versuchspersonen nach zeitlichen Meßunterschieden von wenigen Tagen bis Wochen gut übereinstimmten, und daß die Stabilität von EPF im Serum bei Zimmertemperatur länger als eine Woche, eingefroren auf -22 Grad Celsius sogar sechs Wochen lang erhalten bleibt. Allerdings beobachteten sie eine unterschiedlich starke Antwort dieser Fischart auf EPF im Laufe des Jahres, in den Frühjahrsmonaten waren die Ergebnisse nicht so eindeutig wie in der übrigen Zeit des Jahres.

DERKINDEREN und Mitarb. (16) und KLEIN und HORSTER (34) halten Karpfen (*Cyprinus carpio*) für geeignete Versuchstiere; neuerdings aber verwendet HORSTER (28; 30) wie schon PIMSTONE und Mitarb. (39) und TENGROTH und Mitarb. (55; 58) Goldfische (*Carassius auratus* bzw. *Carassius carassius*) zur EPF-Bestimmung. Während

HORSTER bei Goldfischen keine prinzipiellen Unterschiede im Vergleich zu den bei Karpfen erzielten Versuchsergebnissen feststellen kann, halten WERNZE und DHOM (63) Goldfische für ungeeignet, da sie größere individuelle Schwankungen innerhalb einer Versuchsgruppe aufweisen als etwa Elritzen oder Karpfen; TENGROTH und FRISEN (59) meinen, daß Goldfische auf Grund einer bei ihnen leicht zu stimulierenden endogenen Ausschüttung von EPF vielleicht weniger geeignet sind als andere Fischarten. Während BARRAQUER und CANADELL (5) Goldfische mit Erfolg für ihre Versuche mit Hypophysenextrakten verwandten, lehnt DAY (12) diese Fischart ab, da er experimentell nur bei fünf von 62 Goldfischen nach Injektion von exophthalmogenen Substanzen einen Exophthalmus erzeugen konnte; ähnlich negative Ergebnisse erhielt SCHIRMER (42).

Die meisten Autoren haben ihre eigene, von den anderen zwar nicht im Prinzip, jedoch im Detail differierende Methode zur EPF-Bestimmung.

Während DOBYNS und Mitarb. (20; 21) dreimal innerhalb von 24 Stunden jeweils 0,25 ml der zu untersuchenden Lösung via Kloake ins Coelom injizieren und die Fische sieben bis zwölf Tage lang beobachten, werden nach DERKINDEREN und Mitarb. (16) die Fische sechsmal in Intervallen von zwölf Stunden injiziert, und die ICD-Zunahmen lediglich vor und 24, 48 und 72 Stunden nach der ersten Injektion gemessen.

DAY und Mitarb. (12) halten eine einmalige Injektion von 0,25 ml und eine Messung der ICD nach zwei, vier und sechs Stunden für ausreichend.

HORSTER und Mitarb. (28; 30) injizieren 0,1 ml natives Patientenserum pro 2 g Fisch und prüfen vier Stunden später die ICD; falls keine signifikante Zunahme der ICD feststellbar ist, wird erneut die gleiche Menge Serum injiziert und wieder vier Stunden später gemessen; wenn auch dann noch keine Reaktion eingetreten ist, gilt das entsprechende Serum für EPF-frei.

Nach PIMSTONE und Mitarb. (39) werden 4-8 g schwere Goldfische vor der Injektion und der Messung der ICD mit einem Spezialnarkotikum (MS 222 Sandoz) anästhetisiert; es werden einmal 0,5 ml Serum injiziert und die ICD drei Stunden später gemessen, da

Serum zu diesem Zeitpunkt im allgemeinen den größten Effekt zeigt.

Während DOBYNS und Mitarb. (20; 21) und DAY und Mitarb. (12) zur Messung der ICD eine Schublehre ("caliper readings") benutzten und damit eine Meßgenauigkeit von 0,1 mm erzielen konnten, hält SCHIRMER (42) dieses Meßverfahren für unzuverlässig und entwickelte ein genaueres Meßverfahren mit Hilfe eines Projektionsapparates, bei dem eine Lichtquelle aus einem Meter Abstand den Schatten des Fischkopfes auf einen Abbildungsschirm oder auf Papier mit einem Koordinatensystem projiziert, worauf die ICD aufgezeichnet und gemessen werden kann. Er konnte durch Vergleichsmessungen beweisen, daß bei der alten Methode mit einer Schublehre durch die Bewegungen des Fisches größere Schwankungen vorkommen und so positive Ergebnisse vorgetäuscht werden.

TENGROTH und Mitarb. (55; 58) entwickelten 1964 ein röntgenphotographisches Verfahren zur Messung der ICD und erreichten damit ebenfalls eine größere Präzision als mit Schublehren; vor allem werden durch dieses Verfahren mögliche subjektive Fehler des Untersuchers ausgeschlossen.

HORSTER und Mitarb. (28; 30) schließlich messen die ICD-Änderungen mit einem Spezialmikroskop, womit sie die ICD bis auf 0,001 mm genau messen können.

Neben einer Gruppe von sechs Fischen für den EPF-Nachweis im Patientenserum werden nach DOBYNS und Mitarb. (20), DERKINDEREN und Mitarb. (16) und HORSTER und Mitarb. (28) folgende Kontrollgruppen in der gleichen Größenordnung benötigt: einer Gruppe wird Kochsalzlösung (0,7%) injiziert, um spontane physiologische Schwankungen der ICD zu registrieren; einer zweiten Gruppe menschliches Normalserum, wobei die ICD auch leicht zunahm, ganz selten aber über 4 bis 5%; einer dritten Gruppe schließlich injiziert man ein in NaCl-Lösung gelöstes standardisiertes exophthalmogenes Hypophysenvorderlappenextrakt, um die Ansprechbarkeit der Fische zu kontrollieren, was immer dann der Fall ist, wenn nach einer Injektion die ICD um mehr als 5 % zunimmt.

EPF in NaCl-Lösung entwickelt schnell und maximal einen Exophthalmus an Fischen, wogegen EPF im Serum, also etwa auch Patientenserum, manchmal erst nach Tagen die maximale ICD-Zunahme bei

Fischen hervorruft; mögliche Ursache dafür könne eine langsamere Absorption des Serums im Coelom sein (16; 20; 59).

Für DOBYNS und Mitarb. (20;21) und HORSTER und Mitarb. (28) gilt eine Zunahme der ICD um mehr als 5% als signifikanter Nachweis von EPF. DOBYNS und Mitarb. bewerten die durchschnittlich maximale Zunahme der ICD aller sechs Fische einer Gruppe. Sie sahen jedoch, daß die ICD-Zunahmen bei den einzelnen Fischen einer Gruppe, auch der Kontrollgruppe, die exophthalmogenes Hypophysenextrakt erhalten hatten, oft erheblich bis zu 10% streuten, was ihrer Meinung nach nur durch die problematische Injektionstechnik verursacht wurde. Daher meinen sie, daß eine deutliche Antwort eines Fisches das Vorhandensein von EPF im Injektionsmaterial beweise, und halten es an sich für unklug, die durchschnittliche Antwort aller Fische einer Gruppe zu bewerten. WERNZE und DHOM (63), die beim Goldfisch eine Versagerquote von fast 50% feststellten, weisen in diesem Zusammenhang auf einen weiteren Grund für die große Schwankungsbreite hin: neben einer fehlerhaften Injektion mit Verlust von Injektionsmaterial beim Wiedereinbringen der Fische ins Aquarium, begünstigt durch die Schwimmaktivität der Fische, sei eine schwankende biologische Ansprechbarkeit der Goldfische dafür verantwortlich, die sich nicht allein auf jahreszeitliche Einflüsse beschränke. Sie weisen jedoch auch darauf hin, daß Nichtreagenten innerhalb kleiner Versuchsgruppen das Vorliegen von EPF im Untersuchungsmaterial nicht ausschließen.

Während schon DOBYNS und Mitarb. (21) und DERKINDEREN und Mitarb. (16; 17) versuchten, durch Vergleiche zwischen den durch exophthalmogene Standardpräparate, Normalserum und Patientenserum erzielten Reaktionen Vergleichsstandards oder sogar EPF-Einheiten aufzustellen, um dadurch aus der Zunahme der ICD Rückschlüsse auf das Ausmaß der exophthalmogenen Aktivität des Injektionsmaterials zu ziehen, dient PIMSTONE und Mitarb. (39) grundsätzlich ein eigens hergestellter EPF-Standard als Basis zur Auswertung aller weiterer Tests. Sie erhielten nach Injektion ihres EPF-Standards eine durchschnittliche ICD-Zunahme von 6,5%; wird nun nach Injektion eines Serums 0 bis 25% dieser ICD-Zunahme erreicht, ist EPF nicht darin vorhanden, bei 25 bis 100% ist EPF mäßig und

bei über 100% beträchtlich vorhanden.

3. Kritik und Ablehnungen des biologischen Fischtests

SCHULTZ, BRALEY und HAMILTON (45) und POLLACK und Mitarb. (40) lehnen auf Grund ihrer Versuche den biologischen Fischtest zum Nachweis von EPF im Patientenblut ab. Übereinstimmend konnten sie 1958 bzw. 1960 an Elritzen nur nach exophthalmogenen TSH-Injektionen einen Exophthalmus erzeugen, wogegen der Test mit Seren von Patienten mit endokrinen Orbitopathien stets negativ verlief. Obwohl der Grund dafür jahreszeitliche Schwankungen der Fische, - SCHULTZ und Mitarb. machten die Untersuchungen im Frühjahr - Verunreinigungen des Wassers oder andere unbekannte Faktoren sein konnten, sprechen nach ihrer Meinung andere schwerwiegendere Argumente gegen dieses diagnostische Nachweisverfahren. Es lägen nämlich Berichte vor, nach denen Patienten mit Hypophysenfunktionsverlust eine thyreotoxische Schilddrüse mit endokrinem Exophthalmus bekamen; das veranlaßte die Autoren dazu, an der exklusiven Rolle der Hypophyse in der Produktion des EPF und damit endokriner Augensymptome zu zweifeln. Dieses von DOBYNS und anderen Autoren beschriebene und für eindeutig gehaltene Nachweisverfahren beruhe aber auf folgenden Annahmen:

- 1) der EPF ist identisch oder ähnlich dem exophthalmogenen Faktor in TSH-Präparaten aus der Hypophyse,
- 2) der Exophthalmus der Patienten steht in Beziehung zum EPF in ihrem Serum, und
- 3) die im unverdünnten Patientenserum vorliegende Menge dieses Hormons genügt, um bei kleinen Fischen einen Exophthalmus hervorrufen zu können.

Neuerdings ist auch nach HORSTER und Mitarb. (28) der Nachweis von EPF im Serum nicht mehr die einzige Voraussetzung für die Entwicklung endokriner Augensymptome; sie erhielten bei mehreren Patienten mit einer Hyperthyreose positive EPF-Reaktionen, obwohl die Patienten keine endokrine Orbitopathie hatten und auch nicht

bekamen. Die Ursache dieser falsch-positiven Ergebnisse ist den Autoren noch unbekannt.

DAY und Mitarb. (12; 14) lehnen zwar den biologischen Nachweis von EPF nicht prinzipiell ab, halten die Methode und einen Teil der Ergebnisse aber für falsch, nachdem sie das Vorhandensein eines "exophthalmos - inhibiting factor's" im menschlichen Normalserum nachgewiesen zu haben glauben. Sie stellten nach einmaliger Injektion von NaCl-Lösungen und Patientenserum keine Reaktion fest, nach Injektion von Normalserum aber einen eindeutigen enophthalmogenen Effekt, der sechs Stunden lang kontinuierlich größer wurde; sie glaubten zunächst, daß dieser vermutlich auf einem unspezifischen, toxischen Effekt der relativ großen Fremdeiweißmenge beruht. So konnten sie auch nicht die Ergebnisse von DOBYNS, nach denen Patientenserum beim Fundulus heteroclitus einen deutlichen Exophthalmus produziert, bestätigen, da ihrer Meinung nach in 0,25 ml Serum eine nicht genügende Menge EPF sei, um den normal im Serum vorliegenden "exophthalmos - inhibiting factor" zu neutralisieren. Man sollte deshalb dem zu untersuchenden Patientenserum soviel an exophthalmogener Substanz zusetzen, wie zur Neutralisation des enophthalmogenen Effekts gerade genügen würde, um so die Zuverlässigkeit des biologischen EPF-Nachweises beim Fisch zu steigern.

Dieselben Autoren geben an, mit exophthalmogenen TSH-Präparaten in NaCl-Lösung oder Patientenserum einen Exophthalmus bei Elritzen hervorrufen zu können, nicht aber mit EPF in Normalserum, was auch wieder auf dessen normaler enophthalmogener Wirkung beruhe, die allerdings durch eine Extrakt-Dosis von 0,2 mg/0,25 ml Serum neutralisiert wird.

Nach ihrer Meinung ist im Normalblut ein EPF bindender oder hemmender Faktor zu finden, der bei Patienten fehlt oder vermindert ist, so daß es bei diesen zu endokrinen Augensymptomen kommt. Dieser "exophthalmos-inhibiting factor" sei wahrscheinlich ein Alpha-Globulin, das EPF bindet; EPF wiederum konkurriere in seiner Bindung an dieses Alpha-Globulin mit dem somatotropen oder luteotropen Hormon (STH oder LTH), da nach Zugaben dieser Hormone der hemmende Effekt im Normalserum verloren geht. Diese Erscheinung lasse sich dadurch erklären, daß durch STH oder LTH eine

Bindungssättigung der Alpha-Globuline eingetreten ist, und der EPF, der eine geringere Bindungsaffinität hat, dann zur vollen Wirkung kommt.

Darüber hinaus sind DAY und Mitarb. (14) auf Grund ihrer Experimente zu der Meinung gelangt, daß EPF nicht mit TSH, sondern mit dem luteinisierenden Hormon (ICSH) verwandt, aber von ihm getrennt ist.

TENGROTH und Mitarb. (55; 58) bezweifeln das Vorliegen eines "exophthalmos-inhibiting factor's" im Normalserum, da sie keinen unterschiedlichen Exophthalmus mit exophthalmogenen Substanzen in NaCl-Lösung und Normalserum an Goldfischen erzeugen konnten. Ihre Ergebnisse schließen einen solchen Faktor im Normalserum aus.

4. Therapie der endokrinen Orbitopathie, besonders die Thyroxin-Behandlung

Neben der Radiojod- und Strahlentherapie und den druckentlastenden Palliativoperationen an den Orbitalwänden werden viele medikamentöse Behandlungsmethoden in der Literatur diskutiert.

Das Ziel jeder Therapie der endokrinen Orbitopathie muß nach KLEIN und HORSTER (35) je nach individuellen Augen- und Stoffwechselbefunden eine Euthyreose, die Auflösung der lokalen Mukopolysacchariden, die Entquellung der kollateralen Ödeme und die Hemmung der EPF-Ausschüttung aus der Hypophyse bzw. seiner peripheren Wirkung sein. Übereinstimmend ist man allgemein der Meinung, daß ein Behandlungserfolg allenfalls nur innerhalb der ersten zwei Jahre zu erwarten ist, also nur im akuten Stadium, wenn noch keine narbig-fibröse Induration des Orbitalgewebes eingetreten ist. (26; 35; 54).

Während HORST und ULLERICH (26), SCHULTZ und Mitarb. (44) und VAIL (62) in der Radiojodbehandlung bei benignen Augenbefunden und in der Strahlentherapie, wobei sowohl Orbita als auch Hypophyse mit Röntgenstrahlen behandelt werden können, bei malignen

Augensymptomen eine erfolgreiche Behandlungsmethode sehen, hält WINTER (64), soweit es zumindest den malignen Exophthalmus betrifft, der sich durch progressive ödematöse Durchtränkung und Infiltration der Orbita, der Lider und der Bindehaut auszeichnet, jede Therapie für mehr oder weniger palliativ.

Oestrogene haben nach HORST und ULLERICH (26) dadurch, daß sie die Sekretion von TSH in gewisser Weise hemmen, einen direkten Einfluß auf eine endokrine Orbitopathie, sollten aber lediglich nur in Kombination mit anderen Maßnahmen und dann besonders bei Frauen im Klimakterium angewandt werden.

WYBAR (65) verteidigt die Therapie mit ACTH oder Cortisonen, da er meint, daß diese infolge ihrer katabolen Wirkung einerseits die TSH- und Thyroxin-Aktivität und andererseits peripher die Proliferation des Bindegewebes und die Ödembildung im Orbitalgewebe und in den Lidern hemmen. Dagegen steht die schon erwähnte Beobachtung von SMELSER (51; 53) und BARRAQUER und CANADELL (5), daß ACTH und Cortisone eine verstärkende Wirkung auf einen experimentellen Exophthalmus ausüben.

Lycopus-Extrakte sind nach ULLERICH (61) direkt gegen die Hypophysenhormone gerichtet und sollen einen an Meerschweinchen erzeugten Exophthalmus und die damit verbundene Schilddrüsenproliferation unterbinden. Eine Behandlung mit diesen Wolfsfußextrakten ist heute jedoch wegen der Nebenwirkungen umstritten.

TENGROTH (54; 57), KLEIN und HORSTER (35) und VAIL (62) halten das dem physiologischen l-Thyroxin isomere d-Thyroxin für ein wirksames Medikament besonders gegen eine euthyreote endokrine Orbitopathie. D-Thyroxin supprimiert den thyreoidalen Jodumsatz, hat eine Exophthalmus-verhütende Wirkung und läßt EPF etwa nach fünf Monaten aus dem Blut verschwinden. Nach TENGROTH beruht die therapeutische Wirkung des Thyroxins nicht, wie HORSTER (30) meint, auf einem direkten Einfluß auf die Sekretion des EPF aus der Hypophyse, sondern auf der Inaktivierung des EPF im Gefäßsystem und/oder auf der antagonistischen Wirkung im Bindegewebe der Orbita; dieser Effekt besteht in einer Abnahme der Mukopolysacchariden, der Ödeme und der Mastzellen sowie seiner Stoffwechselwirkung. Da das natürlich vorkommende l-Thyroxin den Stoffwechsel oder den O_2 -Verbrauch in allen Geweben und Muskeln, wenig

aber am Auge beeinflußt (53; 54; 57), d-Thyroxin dagegen umgekehrt allgemein eine geringe Stoffwechselwirkung, an einigen ganz speziellen Geweben und so u.a. am Auge aber eine relativ große Stoffwechselsteigerung hervorruft, habe d-Thyroxin einen stärker hemmenden Effekt auf einen endokrinen Exophthalmus. Die allgemeine Stoffwechselwirkung des d-Thyroxins beträgt nach TENGROTH (54), der das mit Hilfe der Warburg-Technik untersuchte, 10% der des l-Thyroxins; am Auge jedoch und ebenso im Gehirn und an der Niere ist die Stoffwechselleistung von d-Thyroxin im Verhältnis von 5 zu 3 höher gegenüber der von l-Thyroxin.

Zwischen dem kalorischen und dem Exophthalmus-hemmenden Effekt des Thyroxins bestehen folglich enge Zusammenhänge, wobei d-Thyroxin einen allgemein kleineren kalorischen, aber größeren Exophthalmus-hemmenden Effekt als l-Thyroxin aufweist.

Experimentell stellte SMEJSER (49) schon 1938 fest, daß Injektionen von l-Thyroxin an Meerschweinchen einen Enophthalmus mit Ptosis und eine Gewichtsabnahme des Orbitalgewebes hervorrufen und einen experimentell mit Hypophysenvorderlappenextrakten erzeugten Exophthalmus reduzieren. TENGROTH (54) bestätigte diese Ergebnisse und stellte darüber hinaus den stärker hemmenden Effekt von d-Thyroxin fest. Nach HORSTER (27; 30) wird jedoch auch ein experimenteller Exophthalmus an kleinen Karpfen oder Goldfischen durch d-Thyroxin völlig, durch l-Thyroxin nur in hohen Dosen unterdrückt. Demgegenüber konnten POLLACK und Mitarb. (40) bei Elritzen keinen hemmenden Effekt von Thyroxin auf einen Exophthalmus beobachten.

Aber auch bei euthyreoten Patienten mit endokrinen Orbitopathien wurde durch längere Behandlung mit d-Thyroxin eine eindeutige Besserung des klinischen Befundes erzielt, wobei EPF aus dem Serum verschwand und der Radiojodtest normal wurde (27; 57). Nach VAIL (62) sollte man bei einer Behandlung mit d-Thyroxin stets Schilddrüsenextrakte mitapplizieren, um eine euthyreote Situation aufrechtzuerhalten.

LORD BRAIN (37) lehnt die Thyroxin-Therapie ab, da sie seiner Erfahrung nach oft zu einer Verschlechterung des gesamten Krankheitsbildes führt.

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

Bei unseren Untersuchungen wurden 4 - 6 cm lange und 3 - 5 g schwere Goldfische (*Carassius auratus*) verwandt, die wir von einer zoologischen Großhandlung in Solingen erhielten. Die Goldfische wurden grundsätzlich 10 - 14 Tage lang unter konstanten Temperaturverhältnissen in einem Sammelbecken gehalten, um eine möglichst gute Adaptation an die Umgebung zu erreichen. Es wurde in dieser Zeit mit Tetramin-Futter meist pro Tag nur einmal gefüttert, 24 Stunden vor Versuchsbeginn und während des ganzen Versuches wurde auf völlige Nahrungskarenz geachtet. Jedes Aquarium faßte 60 l Leitungswasser, das etwa 8 mal innerhalb von 24 Stunden durch ein Spezialfilter aus Aqualonwatte, gekörnter Aktivkohle und einigen Kiesschichten gepumpt und dadurch weitgehend von Exkrementen und sonstigen Verunreinigungen gereinigt wurde. Außerdem perlte ständig durch Durchlüftersteinchen Luft ins Aquarienwasser, so daß auch für eine reichliche Sauerstoffversorgung der Fische gesorgt war. Jeweils nach einem Versuch wurden die Aquarien gesäubert und frisches Wasser eingefüllt; die Filter wurden etwa einmal im Monat erneuert. Für jeden Versuch wurden aus dem Sammelbassin je sechs Fische mit möglichst gleichem Körpergewicht - die Gewichts Differenz betrug nie mehr als 0,5 g - ausgewählt, durch kurzes Stutzen der Rückenflossen markiert und in ein separates Aquarium mit gleicher Wassertemperatur umgesetzt.

Vor jeder Messung und Injektion wurden die Fische mit einem Spezialnarkotikum (Sandoz MS 222) anästhetisiert, um alle Bewegungen und damit Meßungenauigkeiten und eventuelle Injektionsverletzungen auszuschalten. Dieses Narkotikum wurde in der entsprechenden Verdünnung (196 mg/l Wasser) gut vertragen, so daß die Fische nach Zurückgabe ins Aquarium im allgemeinen schnell wieder aufwachten.

Die ICD eines jeden Goldfisches wurde mit Hilfe eines Profilprojektors (Firma S. Werth, Giessen) gemessen. Dabei wurde der anästhetisierte Fisch ohne irgendeinen Druck zwischen zwei feuchten Schaumgummiblöcken auf einem Kreutztisch gehalten und der Schatten des Fischkopfes 20 fach vergrößert auf eine Mattscheibe

mit Koordinatensystem projiziert. Mit einer in $1/100$ mm unter-
 teilten Mikrometerschraube kann man den Kreutztisch mit dem Fisch
 über dem Koordinatensystem auf der Mattscheibe verschieben. Man
 projiziert den Fischkopf nun zuerst so, daß der linke Corneal-
 scheitel exakt dem Koordinatenkreuz anliegt, liest den Wert auf
 der Mikrometerschraube ab, verschiebt mit der Schraube den Fisch
 soweit, daß nun der rechte Cornealscheitel dem Koordinatenkreuz
 anliegt, und liest erneut den Wert an der Mikrometerschraube ab;
 die Differenz der beiden Werte entspricht direkt der ICD des
 Fisches. (s. Abb. 1) Um ein möglichst genaues Maß der ICD zu be-
 kommen, wurde stets zweimal gemessen und bei Abweichungen der
 Mittelwert berechnet.

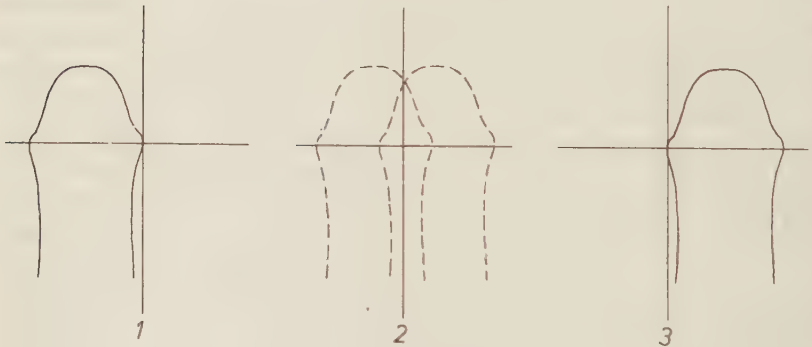


Abb. 1: Messung der InterCornealdistanz (ICD) - Der Weg von
 Stellung 1 bis 3 entspricht der ICD des Fisches; er
 wird in 0,01 mm auf einer Mikrometerschraube abgelesen.

Jeweils sechs Fischen wurde das zu untersuchende Serum dreimal mit einer 22er Injektionsnadel durch die Kloake ins Coelom injiziert, und zwar erstmalig nach der ersten Messung der normalen ICD und außerdem 12 und 24 Stunden später. Die Injektionsmenge betrug jeweils 0,05 ml/g Fisch. Die Änderungen der ICD wurden nach 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 96 Stunden - gegebenenfalls auch noch länger - ermittelt. Danach wurden die Fische nochmals gewogen und durch Dauernarkose getötet.

Als Nachweis einer exophthalmogenen Aktivität im Patientenserum wurden signifikant erhöhte Zunahmen der ICD gegenüber den ICD-Zunahmen nach Normalserum betrachtet. Als normal galten dabei die durchschnittlichen prozentualen ICD-Zunahmen nach Injektion von 16 einzelnen Normalseren. (s. Abb. 2 und Tab. 1)

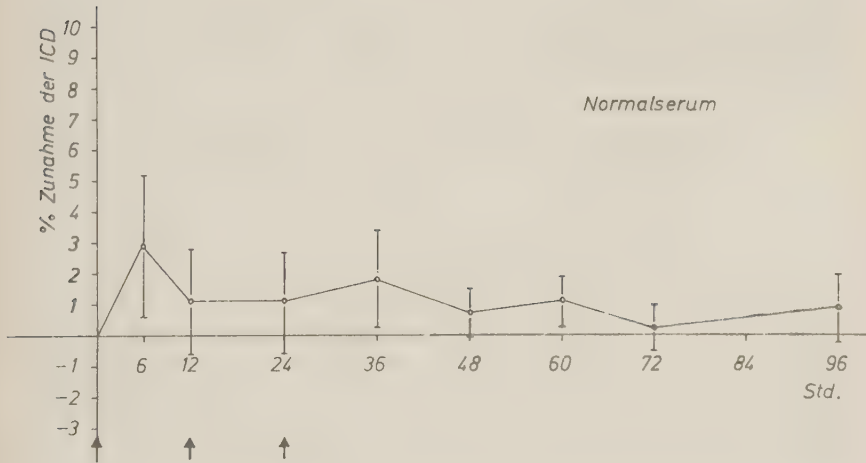


Abb. 2: (nach NÖCKER, 38) Mittlere ICD-Zunahmen mit Standardabweichungen nach dreimaliger Injektion von Normalserum; es wurden 16 Normalseren bei 96 Goldfischen berücksichtigt.

Zur rechnerischen Auswertung eines Tests wurden stets die mittleren ICD-Zunahmen nach 36, 48 und 60 Stunden berücksichtigt und mit den entsprechenden bekannten Werten für Normalserum in Form folgendes Quotienten verglichen:

Summe der mittl. ICD-Zunahmen n. 36, 48 u. 60 Std. (Patient)

Summe der mittl. ICD-Zunahmen n. 36, 48 u. 60 Std. (Normal)

Wir bezeichnen diesen Quotienten als **E P F - I n d e x**.

Allgemein würde ein negatives Ergebnis des Tests, also das Fehlen von EPF im Serum, dann vorliegen, wenn die ICD-Zunahmen nicht höher sind als die nach Normalserum, d.h. der EPF-Index nicht größer als 1; ein positives Ergebnis dagegen, also das Vorhandensein von EPF im Serum, würde vorliegen, wenn die ICD-Zunahmen höher sind als die nach Normalserum, d.h. der EPF-Index größer als 1. Die festgestellte Streuung der Normalwerte erlaubt es jedoch nicht, einen nur gering erhöhten EPF-Index über 1 schon als EPF-Nachweis zu betrachten. Auf Grund statistischer Berechnung, wonach eine Abweichung dann als mathematisch gesichert gilt, wenn sie größer als der dreifache mittlere Fehler des Mittelwertes ist, ergeben sich folgende Werte zur Beurteilung eines Tests:

EPF-Index bis 1,5 normal

EPF-Index 1,5 - 1,7 obere Grenze der Norm

EPF-Index über 1,7 pathologisch, sicher EPF im Serum.

Eigene Untersuchungen

1. TSH in Normalserum

Um die Ansprechbarkeit der Goldfische zu kontrollieren und um einen Vergleichsstandard aufstellen zu können, injizierten wir dreimal in zunehmender Dosis ein exophthalmogenes TSH-Standard-Präparat (Organon AMB 223), das in vier verschiedenen - drei männlichen und einem weiblichen - menschlichen Normalseren gelöst wurde.

Nahezu 96% aller injizierten Fische zeigten eine positive Reaktion; lediglich 5 von insgesamt 120 Goldfischen entwickelten keinen Exophthalmus; dabei waren 3 der Versager in den Gruppen, die mit der geringsten Dosis von 0,05 mg TSH injiziert worden

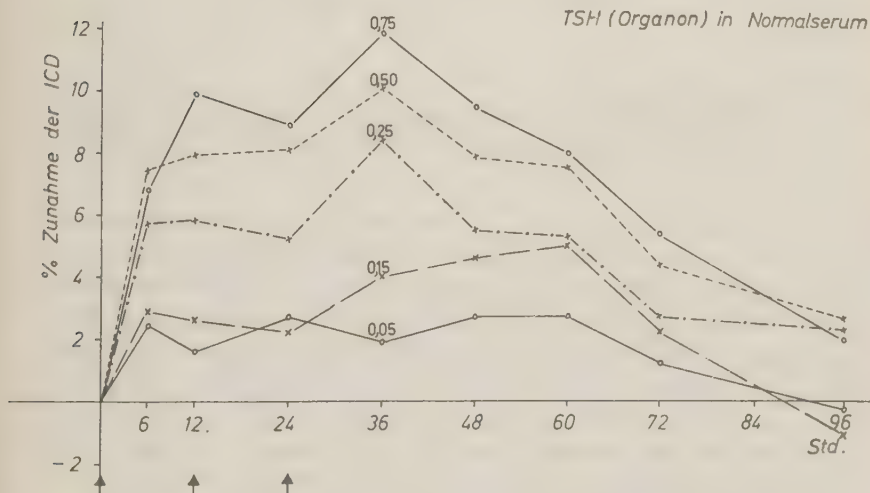


Abb. 3: Durchschnittliche ICD-Zunahmen von jeweils sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion verschiedener Dosen eines exophthalmogenen TSH-Standardpräparates in Normalserum gelöst. Der experimentelle Exophthalmus nimmt mit steigender Dosis zu.

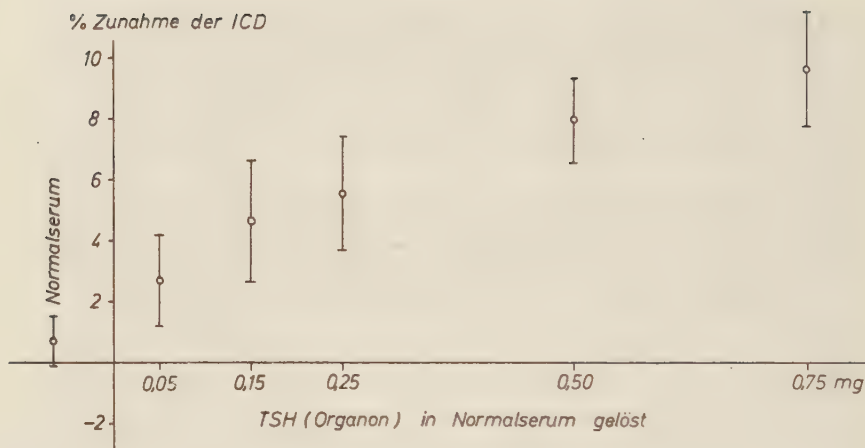


Abb. 4: Dosis-Antwort-Kurve

Durchschnittliche ICD-Zunahmen mit Standardabweichungen nach 48 Std. in Abhängigkeit von der injizierten exophthalmogenen TSH-Menge.

waren. Obwohl die individuelle Antwort der Fische sehr verschieden war, und es sogar einige gab, die nach Injektionen von geringeren Dosen stärker reagierten als andere nach höheren, konnten wir doch - wie aus den Abb. 3 und 4 übereinstimmend ersichtlich - unter Berücksichtigung der jeweils durchschnittlichen Reaktion einer Gruppe eine eindeutige Beziehung zwischen zunehmender Dosis und sich ergebender Antwort feststellen. Der Grad des experimentellen Exophthalmus beim Goldfisch scheint offensichtlich in direkter Beziehung zur injizierten EPF-Menge zu stehen.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, reagierten die Fische schon relativ stark nach der ersten Injektion, die durchschnittlich maximale Reaktion zeigten sie jedoch bei den Dosen von 0,25 mg, 0,50 mg und 0,75 mg TSH eindeutig nach 36 Stunden, wogegen nach

Injektion von 0,05 mg und 0,15 mg TSH das Maximum auf 48 bzw. 60 Stunden verschoben war. Nach 72 bis 120 Stunden ging die Protrusio bulbi wieder individuell mehr oder weniger schnell zurück. Die größte ICD-Zunahme von 36% trat bei einem Fisch auf, der dreimal 0,75 mg TSH erhalten hatte. Zwischen männlichem und weiblichem Serum als Lösungsmittel war kein Unterschied zu ersehen.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse nach Injektion von Normalserum und TSH in Normalserum zusammengefaßt.

Tab. 1: Mittlere ICD-Zunahmen und EPF-Index nach Injektion von Normalserum und exophthalmogenen TSH-Substanzen in Normalserum. - Mit zunehmender Dosis steigen die ICD-Zunahmen und folglich auch der EPF-Index an.

	% Zunahme der ICD n.36 Std.	% Zunahme der ICD n.48 Std.	% Zunahme der ICD n.60 Std.	EPF- Index
Normalserum (n. NÖCKER, 38)	1,81	0,73	1,09	1,0
3 x 0,05mg TSH in Normalserum	1,87	2,72	2,69	2,0
3 x 0,15mg TSH in Normalserum	4,04	4,57	4,98	3,7
3 x 0,25mg TSH in Normalserum	8,42	5,45	4,90	5,2
3 x 0,50mg TSH in Normalserum	10,12	7,88	7,65	7,1
3 x 0,75mg TSH in Normalserum	11,92	9,54	8,01	8,1

2. Serum von Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie

Während wir bei der Ausführung des biologischen Fischtests weder Anamnese noch Befund eines Patienten kannten, sollen diese nun

jeweils kurz vorangestellt werden.

Fall 1: Patientin B.Ch. 26 J.

Die Patientin hatte seit fünf Wochen Kopfschmerzen über dem linken Auge und bemerkte, daß dieses langsam hervortrat; öfters sei eine Rötung der Bindehaut aufgetreten. Die Patientin gibt an, sehr nervös zu sein.

Bei der augenärztlichen Untersuchung stellte man fest, daß die Symptome nach Dalrymple, v.Graefe und Stellwag auf dem linken Auge positiv waren, während keine Konvergenzschwäche vorlag; die Exophthalmometerwerte nach HERTEL waren bei einer Basis von 92 rechts 11, links 13 mm; die linke Lidspalte war gegenüber der rechten erweitert. Die Radiojod-Zweiphasendiagnostik ergab eine gering erhöhte thyreoidale Radiojodaufnahme, aber einen normalen PBJ-Wert (Protein Bound Jodine). Cholesterin war im Serum leicht erhöht (235-280 mg%). Die klinische Diagnose lautete: linksseitige euthyreote endokrine Orbitopathie.

Fall 2: Patientin M.K. 57 J.

Mit dem linken Auge hat die Patientin immer etwas schlechter gesehen; seit vier Monaten seien beide Lider bei starkem Augentränen gerötet. Die Patientin bemerkte selbst ein starkes Hervortreten beider Augen, besonders aber des linken. Die Exophthalmometerwerte nach Hertel waren 16 (re) - 110 (Basis) - 25 (li) mm. Der Radiojodtest war erhöht, während PBJ auch in diesem Fall normal war. Wegen einer jodaviden Struma wurde die Patientin mit Astrumin behandelt.

Die klinische Diagnose lautete auch hier: linksseitige endokrine Orbitopathie; ein für den Exophthalmus pathogenetisch ursächlicher Tumor konnte aber nicht ausgeschlossen werden, zumal außer der Protrusio bulbi keine weiteren Symptome festgestellt werden konnten.

Der biologische Fischtest war bei beiden Fällen eindeutig positiv und bestätigte die klinische Diagnose einer endokrinen Störung. Abb. 5 und 6 zeigen ausführlich die prozentualen Zunahmen der ICD jeweils aller sechs Fische; jede einzelne Linie

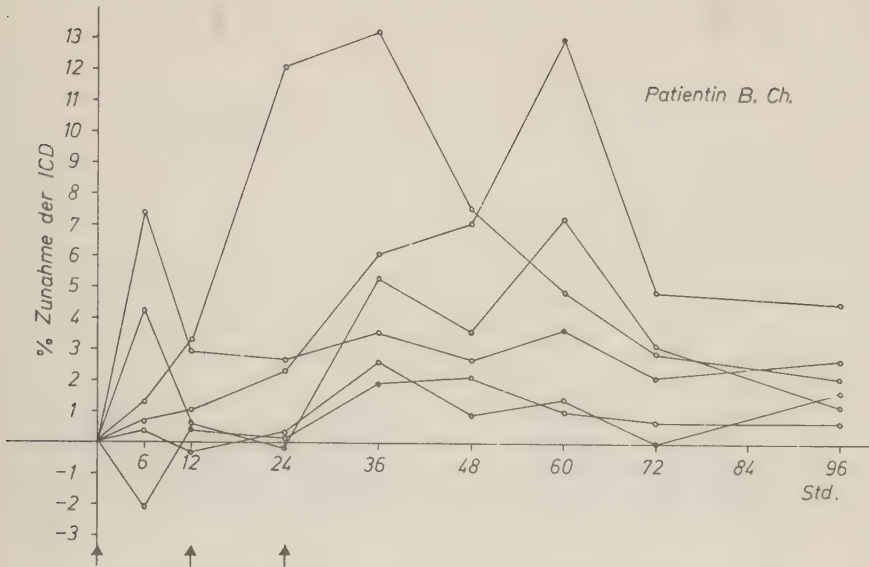
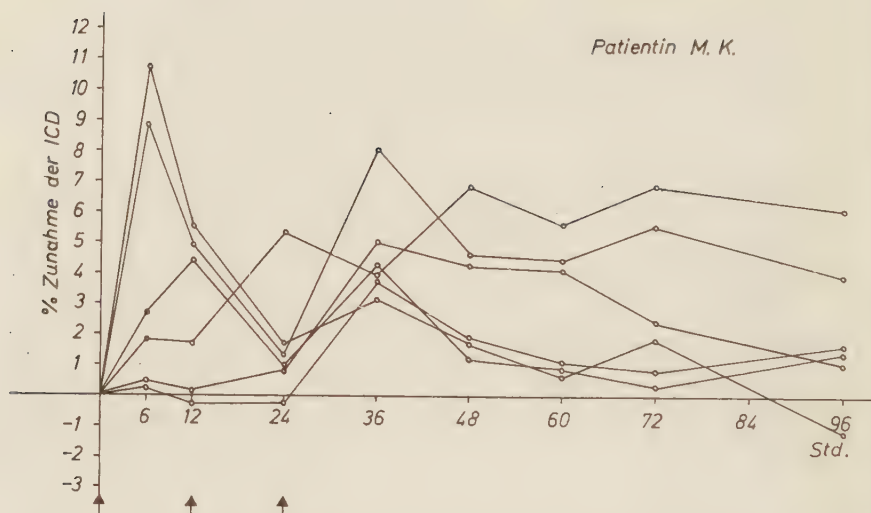


Abb. 5: Individuelle Änderungen der ICD von sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Patientenserums (Fall 1)

veranschaulicht die ICD-Zunahme und Abnahme eines Goldfisches über 96 Stunden nach dreimaliger Injektion des entsprechenden Patientenserums. Aus beiden Abbildungen ist zu ersehen, daß alle Goldfische nach 36 Stunden, also nach der dritten Injektion, eine positive Reaktion zeigen, nicht jedoch alle gleichmäßig und zur selben Zeit maximal reagieren, sondern teilweise erhebliche individuelle Schwankungen der ICD-Zunahmen aufweisen. Da dieses Phänomen auch bei allen anderen Untersuchungen auftrat und wohl allgemein für Experimente mit lebenden Versuchstieren charakteristisch ist, haben wir stets die durchschnittlichen ICD-Zunahmen aller sechs Fische bewertet. Für Fall 1 sind diese in Abb. 7 und für Fall 2 in Abb. 8 aufgezeichnet.

Der EPF-Index betrug bei der ersten Patientin 4,0 und bei der zweiten 3,1. Eine ähnliche ICD-Zunahme konnten wir, wie aus



Tab. 6: Individuelle Änderungen der ICD von sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Patientensерums (Fall 2)

der Tab. 1 ersichtlich, experimentell durch Injektion von exophthalmogenen TSH in Normalserum bei einer Dosis von 0,15 mg erzeugen. Danach müßte im Serum der ersten Patientin etwa die EPF-Aktivität vorgelegen haben, die in 0,15 mg TSH-Organon enthalten ist; im Serum der zweiten dagegen offensichtlich weniger.

Um die EPF-Stabilität im Serum zu prüfen, haben wir die Seren dieser beiden ersten Patientinnen 14 bzw. 8 Tage lang im Kühlschrank bei etwa +2 Grad Celsius aufbewahrt und dann erneut je sechs Fischen injiziert. Wie Abb. 7 und 8 zeigen, verloren beide Seren dadurch erheblich an EPF-Aktivität; der Verlust betrug bei beiden etwa 92%, d.h. es ist nach dieser Zeit praktisch kein EPF mehr im Serum nachzuweisen, und die Fische zeigen nahezu die gleiche Reaktion wie nach Normalserum.

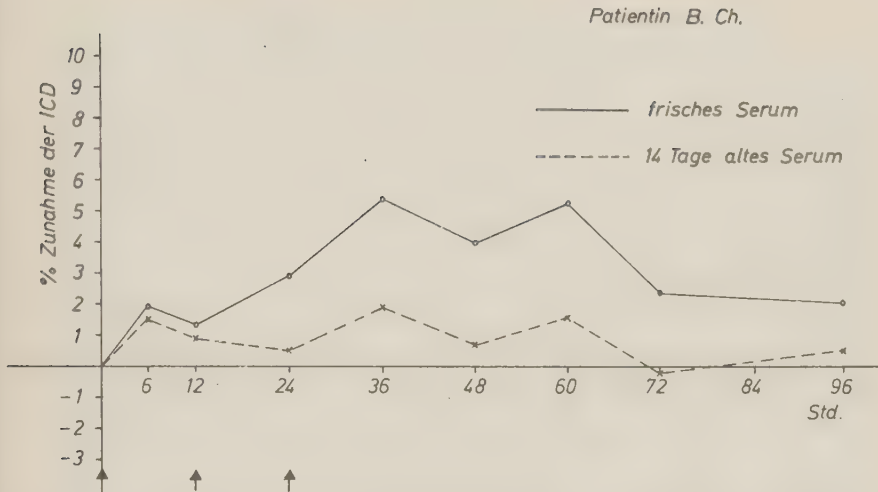


Abb. 7: Vergleich der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von jeweils sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines frischen und alten Patientenserums (Fall 1)
Die EPF-Aktivität geht im alternden Serum verloren.

Fall 3: Patientin E.Th. 50 J.

Schon 1946 war bei dieser Patientin eine Basedowsche Erkrankung festgestellt worden, die man damals operativ behandelte. Angeblich sei der begleitende Exophthalmus nie ganz zurückgegangen, in den letzten zwei Jahren aber habe er sich besonders rechts wieder stark ausgeprägt. Daher begab sich die Patientin zu einer stationären Behandlung in die Bonner Universitätsaugenklinik, wo man rechts Hornhauterosionen mit geringen narbigen Infiltrationen, eine conjunktivale Injektion, Doppelbilder und stark gerötete und nicht mehr schließbare Lider feststellte. Die Exophthalmometerwerte nach Hertel waren 24 - 101 - 21 und später

Patientin M. K.

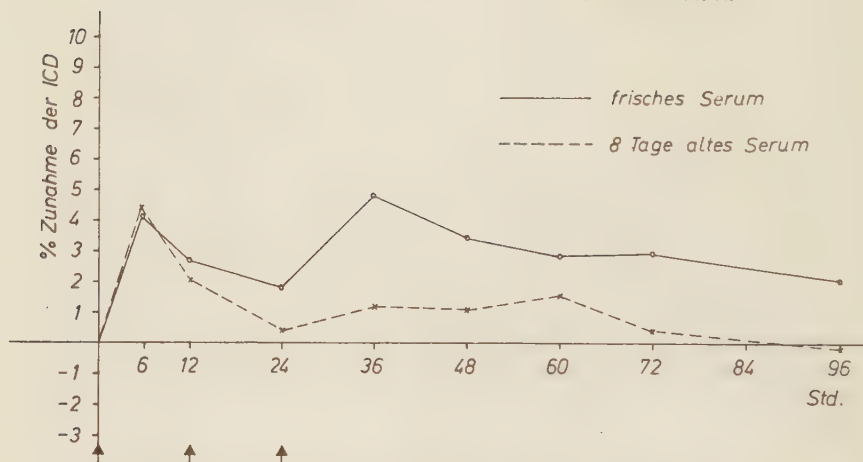


Abb. 8: Vergleich der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von jeweils sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines frischen und alten Patientenserus (Fall 2)

25 - 98 - 22 mm, die Beweglichkeit des rechten Auges war beim Blick nach rechts und oben fast völlig eingeschränkt.

Eine partielle Lidvernähung führte zunächst zu einer gewissen Besserung; dann aber traten auch auf dem linken Auge ähnliche Symptome wie Chemosis, Rötung und Schwellung der Lider, Ab- und Adduktionseinschränkungen und limbusnahe oberflächliche infiltrierende Hornhautnarben auf. Die Doppelbilder verstärkten sich, und die Exophthalmometerwerte waren nun 25 - 98 - 25 mm.

Der Radiojodtest ergab normale thyreoidale Jodaufnahmewerte mit gerade noch ausreichender Supprimierbarkeit durch Thybon, das PBJ jedoch war deutlich vermehrt. Die klinische Diagnose lautete: beidseitige, hochgradig ausgeprägte endokrine Orbitopathie. Wegen einer Beckenvenenthrombose rechts wurde die Patientin mit Butazolidin, Marcumar und Venostasin behandelt.

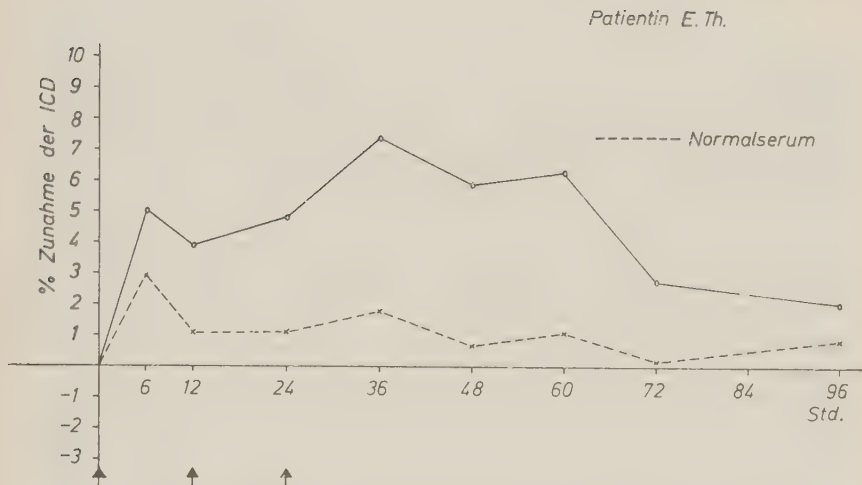


Abb. 9: Durchschnittliche ICD-Zunahmen von sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Patientenserums (Fall 3) und Vergleich mit Normalserum.

Der biologische Fischtest war - wie Abb. 9 zeigt - sehr positiv; der EPF-Index betrug 5,4 und entsprach damit einer EPF-Aktivität von 0,25 mg TSH-Organon.

Fall 4: Patientin S.Ch. 43 J.

Seit einer Behandlung wegen Schilddrüsenüberfunktion vor einem halben Jahr hat die Patientin ein Druckgefühl und einen leichten Tränenfluß auf beiden Augen; sie könne nur noch verschwommen sehen, habe jedoch keine Doppelbilder. Die Symptome nach Dalrymple und Moebius waren positiv, die nach v. Graefe und Stellwag negativ. Nach Hertel betrug die Protrusio bulbi 17 - 100 - 18 mm. Es wurde die Diagnose einer Hyperthyreose mit beidseitiger endokriner Orbitopathie gestellt; der EPF-Nachweis im Serum war

eindeutig positiv, der EPF-Index betrug 3,6 und lag so in der Größenordnung von 0,15 mg TSH-Organon.

Fall 5: Patientin Sch.S. 62 J.

1956 war die Patientin wegen einer Hyperthyreose operiert worden; schon damals waren die Augen auffällig hervorgetreten. 1959 trat ein Strumarezidiv und gleichzeitig sehr starke Augenbeschwerden auf. Die Symptome nach Dalrymple und v.Graefe waren positiv, und die Exophthalmometerwerte nach Hertel waren im Laufe der Zeit 23,5 - 100 - 22, 25 - 100 - 22 und 22 - 95 - 19 mm. Vom Augenarzt wurde ein Glaucomachronicum simplex, eine Catarracta polaris, eine Myopie und ein Exophthalmus beiderseits diagnostiziert. Seit 1959 wurden zur Glaucom-Behandlung erfolgreich Prostigmintropfen und -salben angewandt.

Da die Beschwerden und das klinische Bild stetig wechselten, eine bedeutende Besserung jedoch nicht eintrat, erfolgte alle sechs Monate eine augenärztliche Kontrolluntersuchung. Der im März 1967 durchgeführte Fischtest zum Nachweis von EPF im Serum war eindeutig positiv; der EPF-Index war 3,2 und lag damit im Bereich der Aktivität von 0,15 mg unseres TSH-Vergleichsstandards.

Fall 6: Patient G.H. 62 J.

Der Patient war seit 1959 wegen eines beidseitigen Pterygiums, das damals operativ behandelt worden war, in augenärztlicher Behandlung. In den seitdem vergangenen Jahren hatte der Patient verschiedene Erkrankungen durchgemacht: Gelbsucht, Schädelbruch nach einem Unfall und vor kurzem noch eine Psoriasis vulgaris.

Seit 10 Monaten klagte er oft über heftige Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie starken brennenden Schmerzen auf beiden Augen mit Doppelbildern und einer allgemeinen Sehverschlechterung. Diese mannigfachen Beschwerden nahmen stetig zu. Bei der Untersuchung konnten eine Protrusio bulbi (nach Hertel 25 - 103 - 22 mm), Lidspaltenerweiterung und ein Hyposphagma rechts sowie Motilitätseinschränkungen beiderseits festgestellt werden. Röntgenologisch ließen sich keine Anzeichen für einen raumfordernden Prozeß in der Orbita nachweisen. Der biologische

Fischtest erbrachte als mögliche Ursache der Beschwerden den Nachweis einer endokrinen Orbitopathie; der EPF-Index war mit 2,4 pathologisch, wenn ihm auch nur eine Aktivität von 0,05 mg unseres TSH-Standards entsprach.

Fall 7: Patient Th.H. 38 J.

Seit einem Jahr litt der Patient an Kopfschmerzen über dem linken Auge, die sich angeblich oft bis in den Hinterkopf und den Nacken fortsetzten; sie traten nicht regelmäßig und mit gleicher Heftigkeit auf. Der Patient führte die Schmerzen auf einen Unfall vor zwei Jahren zurück.

Die augenärztliche Untersuchung ergab einen leichten Exophthalmus links (nach Hertel 16 - 96 - 19 mm) mit einer Lidspaltenerweiterung und positiven v.Graefeschen und Dalrympleschen Zeichen;

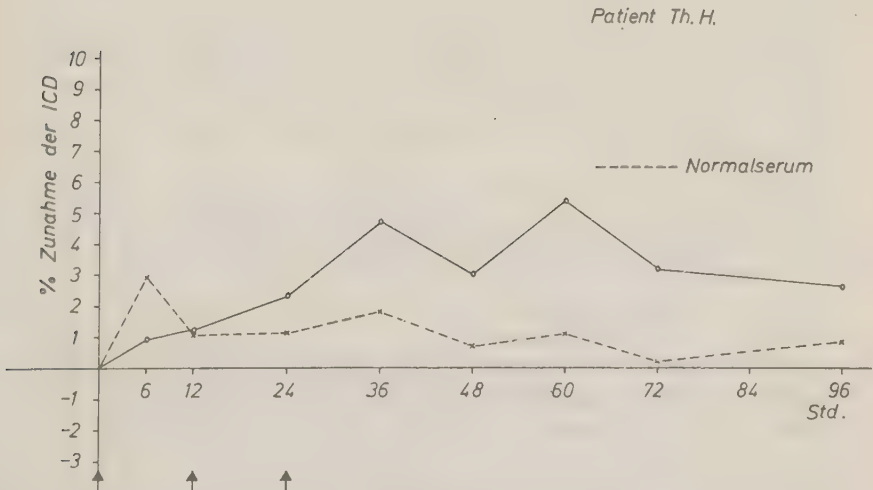


Abb. 10: Durchschnittliche ICD-Zunahmen nach Injektion eines Patientensерums (Fall 7) und Vergleich mit Normalserum.

die Röntgenuntersuchung lieferte keinen Anhaltspunkt für einen raumfordernden Prozeß, so daß man eine endokrine Orbitopathie vermuten mußte.

Der biologische Fischtest konnte den Verdacht bestätigen, er verlief zweimal positiv, und zwar betrug der EPF-Index einmal 3,6, entsprechend einer EPF-Aktivität von 0,15 mg TSH-Organon, und bei der Wiederholung 2,4, entsprechend einer EPF-Aktivität von 0,05 mg TSH-Organon. Abb. 10 zeigt den Verlauf des ersten Tests.

Fall 8: Patient H.M. 60 J.

Seit vier Monaten litt der Patient an Doppelbildern und klagte über ein Brennen und leichtes Tränen beider Augen. Es bestand ein leichter Exophthalmus auf beiden Seiten, rechts jedoch stärker als links; die Protrusio bulbi wurde viermal gemessen und betrug 22 - 100 - 21, 23 - 112 - 19, 24 - 110 - 23 und 24 - 110 - 20 mm. Außerdem wurden lediglich geringe Motilitätseinschränkungen beobachtet. Die zunächst aufgestellte klinische Diagnose: chronische Sinusitis frontalis et maxillaris mit Verdacht auf eine Mukozelenbildung rechts oder sogar einen Oberkiefertumor stand im Gegensatz zum Fischtest, wonach - wie Abb. 11 zeigt - eindeutig EPF im Serum nachzuweisen war; der EPF-Index war 3,0 und lag damit im Aktivitätsbereich zwischen 0,05 mg und 0,15 mg unseres TSH-Standards.

Bei einer später erfolgten Operation konnte keine Mukozele und kein Tumor festgestellt werden; dadurch wurde eine endokrine Störung als Ursache des Exophthalmus sehr wahrscheinlich.

Fall 9: Patient Mü.K. 53 J.

Dieser Patient gab an, daß bei ihm vor sechs Jahren ein Tumor hinter dem rechten Auge festgestellt worden sei. Es bestand rechts eine starke Protrusio bulbi, die Exophthalmometerwerte waren 27 - 120 - 21 mm; sonst waren keine Symptome festzustellen. Als Ursache des Exophthalmus rechts vermutete man eine Pansinusitis mit Mukozelenbildung. Der biologische Fischtest war mit einem EPF-Index von 2,2 positiv und erbrachte damit die Diagnose einer endokrinen Orbitopathie. Im Serum dieses Patienten lag die EPF-

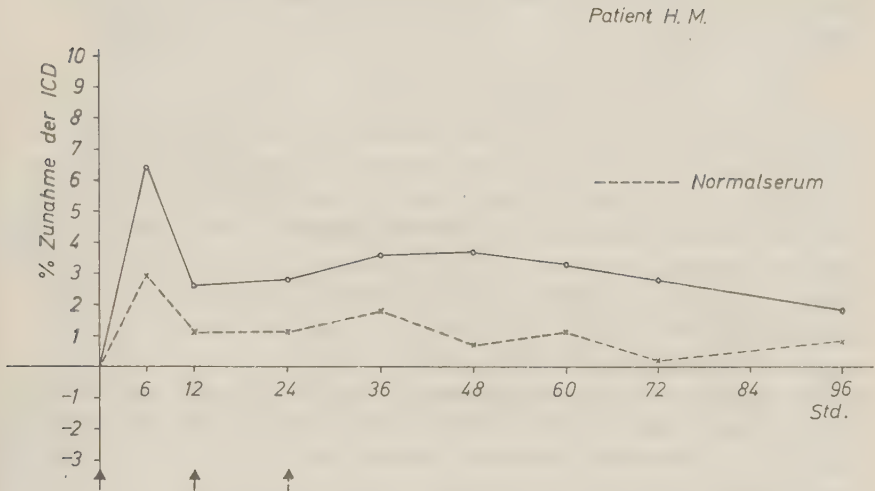


Abb. 11: Durchschnittliche ICD-Zunahmen nach Injektion eines Patientenserums (Fall 8) und Vergleich mit Normalserum.

Aktivität vor, die in 0,05 mg TSH-Organon enthalten ist.

Fall 10: Patientin F.H. 25 J.

Seit 10 Monaten litt die Patientin an einer Hyperthyreose, die sich unter Favistan und Thyreoidin besserte; der Grundumsatz betrug am Anfang + 66% und nach der Behandlung nur noch +14%.

Seit vier Monaten fiel der Patientin ein ständig zunehmendes Hervortreten beider Augen, besonders aber des rechten auf. Bei der Untersuchung waren rechts die Symptome nach Dalrymple und Stellwag positiv, und die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 21 - 100 - 20 mm. Ferner bestand auf dem linken Auge eine Amblyopie und ein Strabismus divergens und auf dem rechten eine Myopie. Die klinische Diagnose war: beidseitige endokrine Orbitopathie bei einer Hyperthyreose. Das Serum der Patientin wurde

zweimal auf EPF untersucht, der Fischtest verlief beide Male positiv und bestätigte die Diagnose. Der EPF-Index betrug 1,9 und 4,1, was einer EPF-Aktivität von 0,05 mg bzw. 0,15 mg TSH-Organon entspricht.

Fall 11: Patientin Ha.M. 54 J.

Die Patientin litt seit mehreren Jahren an einer Hypotonie. Schon vor einem Jahr sei auf beiden Augen einmal ein mäßiger Exophthalmus aufgetreten, jedoch nach etwa vier Wochen ohne Behandlung wieder verschwunden. Nun aber sei vor acht Tagen plötzlich wieder das rechte Auge hervorgetreten, nachdem sie kurze Zeit vorher Ovibion-Tabletten abgesetzt hatte, die sie einige Jahre lang eingenommen hatte. Außer Doppelbildern auf dem rechten Auge seien keine Beschwerden aufgetreten.

Die Exophthalmometerwerte waren 20 - 95 - 18 mm; die Zeichen nach v.Graefe und Dalrymple waren rechts positiv. Die Diagnose einer durch endokrine Störungen verursachten Orbitopathie konnte durch einen ersten Fischtest nicht bestätigt werden, da er mit einem EPF-Index von 0,3 klar negativ verlief; bei einer erneuten Untersuchung konnte jedoch EPF im Serum nachgewiesen werden, wie der EPF-Index von 2,3 zeigt.

Fall 12: Patientin Hi.M. 72 J.

Vor drei Wochen bemerkte diese Patientin ein plötzliches Hervortreten beider Augen mit schwerer Sehverschlechterung.

Es bestand eine Chemosis, Keratitis e lagophthalmo, gemischte Injektion und Motilitätseinschränkungen auf beiden Seiten; die Symptome nach Dalrymple, v. Graefe, Moebius und Stellwag waren positiv, und die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 21 - 110 - 21 mm. Da ferner eine Grundumsatzsteigerung von +43% vorlag, und der Radiojodtest eindeutig das Vorliegen einer Hyperthyreose bewies, war man überzeugt, daß es sich hier um eine schwere endokrine Orbitopathie handelte.

Wegen der hochgradigen Protrusio bulbi wurde links eine Tarsorrhaphie gemacht, ansonsten aber waren noch keine weiteren Therapiemaßnahmen getroffen worden. Im biologischen Fischtest

Tab. 2 : Weitere sieben Fälle mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie.

Fall	Name	Geschl.	Alter	Hyperthyreose	end. Orbitopathie seit:	Symptome	Lokali- sation	Hertel re-Basis-li mm	EPF- In- dex	Vergl. mit TSH-Organ
13	R.R.	weibl.	13	seit 2 Jahren	2 Jahren	Moebius +	beids.	17-110-17	1,6	-
14	M.I.	weibl.	32	seit 8 Monat.	8 Monaten	Lidödeme Doppelbilder Motilitätsin- schränkungen Radiojodtest +	beids.	21-95-19	2,3 4,8	0,05 mg 0,25 mg
15	St.M.	weibl.	56	vor 20 Jahren	6 Monaten	Druckschmerz Radiojodtest +	beids.	16-110-18	3,5	0,15 mg
16	Sch.U.	weibl.	41	seit 2 Jahren	16 Monaten	Doppelbilder Dalrymple + Moebius +	beids.	20-90-20	1,5	-
17	F.A.	weibl.	45	--	1 Jahr	Doppelbilder Dalrymple li + v. Graefe li + Moebius li +	eins.	15-100-17	1,9	0,05 mg
18	W.K.	männl.	40	--	unbekannt	Moebius li + Lidspalte li erweitert, Anisokorie	eins.	19-97-21	2,2	0,05 mg
19	Sch.H.	männl.	62	--	2 Monaten	Doppelbilder Druckschmerz	eins.	15-95-19	4,3	0,15 mg

konnte kein EPF im Serum nachgewiesen werden; sowohl der erste Test verlief mit einem EPF-Index von 0,7 als auch der zweite 14 Tage später mit einem von 0,5 negativ.

Weitere sieben Fälle mit unbehandelten endokrinen Orbitopathien sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Durch den Fischtest konnte bei fünf Patienten EPF im Serum nachgewiesen und damit die Diagnose bestätigt werden; in den Fällen 13 und 16 lag der EPF-Index an der oberen Grenze der Norm, und es konnte daher nicht sicher das Vorhandensein von EPF im Serum dieser Patienten nachgewiesen werden.

In der Abb. 12 sind die Ergebnisse der biologischen Fischtests von den 19 Fällen mit unbehandelten endokrinen Orbitopathien in gleicher Reihenfolge zusammengestellt.



Abb. 12: Die EPF-Aktivitäten im Serum der 19 Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie.

3. Serum von Patienten mit einer behandelten endokrinen Orbitopathie

Fall 20: Patientin E.H. 51 J.

Nach einer Hysterektomie vor drei Jahren war eine schwere Hyperthyreose aufgetreten. Vor 15 Monaten bemerkte die Patientin ein starkes Hervortreten beider Augen und litt seitdem an Doppelbildern und bedeutender Sehverschlechterung. Die Symptome nach Stellwag, Dalrymple und Moebius waren auf beiden Seiten positiv, die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 29 - 100 - 26 und später 25 - 95 - 23 mm. Links bestand eine Abducensparese.

Patientin E. H.

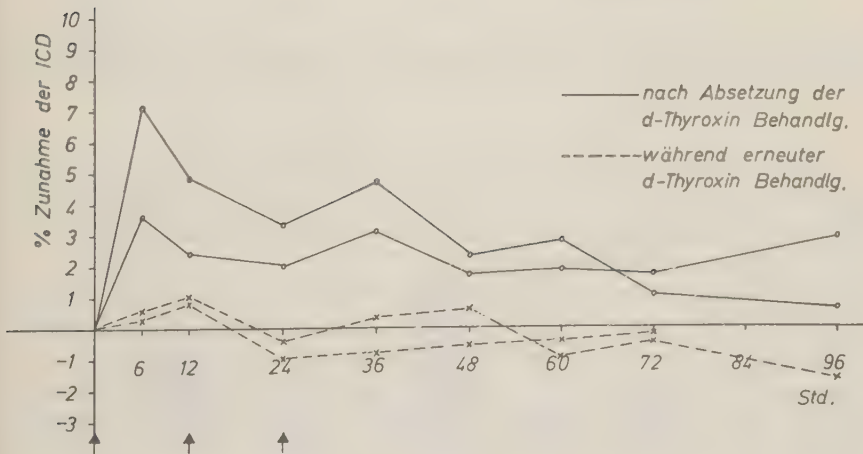


Abb. 13: Vergleich der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von jeweils sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Patientenserums (Fall 20) nach Absetzung und Wiederaufnahme der d-Thyroxin-Behandlung.

Patientin E. H.

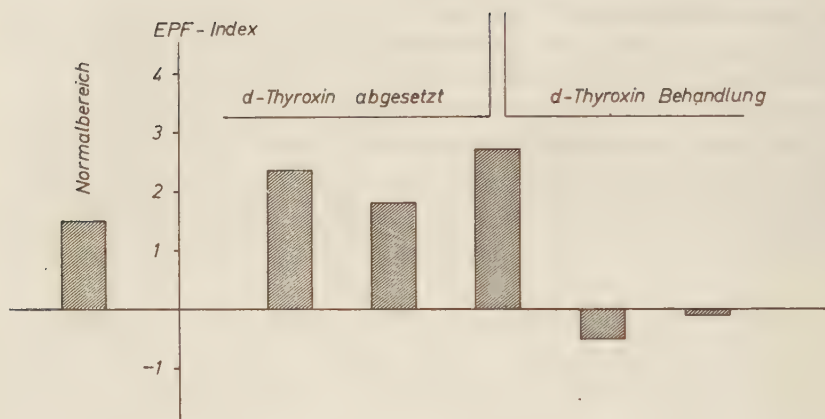


Abb. 14: Vergleich der EPF-Aktivitäten im Serum einer Patientin (Fall 20) in Abhängigkeit von der Behandlung mit d-Thyroxin.

Die Radiojodaufnahme und die Werte für PBJ waren erhöht, der Suppressionstest mit Thybon verlief aber negativ. Klinisch wurde neben der Hyperthyreose und der malignen endokrinen Orbitopathie ein Diabetes mellitus festgestellt.

Als Therapeutikum war lange Zeit d-Thyroxin (Dethyrona) verabreicht worden; in den letzten Monaten jedoch wurde dieses Medikament zeitweilig abgesetzt, da zumindest auf dem linken Auge eine deutliche Besserung eingetreten war. Während nach der Absetzung des d-Thyroxins der biologische Fischtest dreimal positiv ausfiel, waren die Ergebnisse weiterer Untersuchungen während einer erneuten Behandlung mit Dethyrona eindeutig negativ. Der EPF-Index betrug bei den einzelnen Messungen nach Absetzung von Dethyrona 2,4; 1,8 und 2,7 und während einer erneuten Behandlung -0,5 und -0,1. Die Ergebnisse werden in den Abb. 13 und 14 veran-

schaulicht.

Fall 21: Patient P.P. 58 J.

Vor drei Jahren hatte der Patient einen Herzinfarkt. Vor acht Monaten seien plötzlich erst das rechte und kurze Zeit später auch das linke Auge nach vorne getreten. Es bestanden starke Lidödeme, Augenmuskelparesen und links eine Chemosis; außerdem hatte der Patient einen starken Tremor und eine erhöhte Pulsfrequenz von 120/Min. Die Zeichen nach Dalrymple und Moebius waren beiderseits positiv, und der Grad des Exophthalmus betrug nach Hertel 23-98-25, 24-95-26 und zuletzt 18-110-18,5 mm. Der Radiojodinitialtest lag im mittleren Normalbereich, eine Supprimierung mit Trijodthyronin war jedoch nicht möglich. Die klinische Diagnose lautete: Hyperthyreose mit beidseitigem malignen endokrinen Exophthalmus.

Patient P. P.

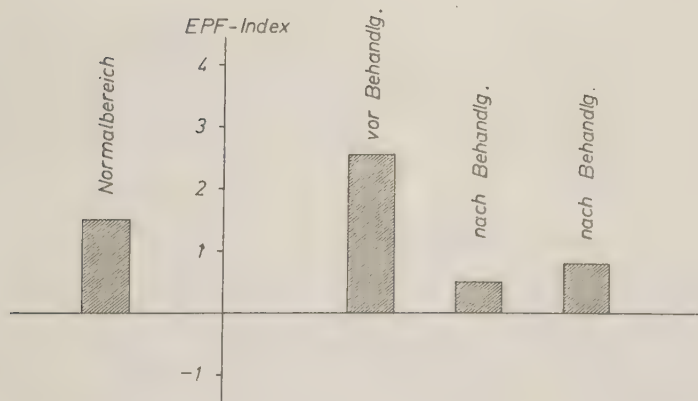


Abb. 15: Vergleich der EPF-Aktivitäten im Serum eines Patienten (Fall 21) vor und nach einer d-Thyroxin-Behandlung.

Nach einer Entspannungsoperation der Lider zur Orbitavergrößerung und später erfolgten Lidspaltenverwähnung wurde seit sechs Monaten Dethyrona (tgl. 4-6 Tabl.) verabreicht. Der EPF-Nachweis im Fischtest war nach der Behandlung zweimal eindeutig negativ, der EPF-Index betrug 0,5 und 0,8. Eine Untersuchung zu Beginn der Erkrankung, also vor der Dethyrona-Behandlung, ergab ein positives Ergebnis, d.h. es konnte damals noch EPF im Serum dieses Patienten nachgewiesen werden. (s. Abb. 15)

Fall 22: Patientin K.I. 46 J.

Seit 18 Monaten hatte die Patientin rechts einen Exophthalmus. Sie gab an, sehr nervös zu sein und allgemein unter einer Sehverschlechterung zu leiden; nachts habe sie oft das Gefühl, daß ihr rechtes Auge völlig starr sei.

Rechts waren alle für eine endokrine Orbitopathie mehr oder weniger typische Zeichen vorhanden, die Protrusio bulbi betrug nach Hertel 20 - 103 - 19 und später 17 - 94 - 16 mm. Der Radiojodtest war am Anfang im Übergangsbereich zwischen normal und einer Hyperthyreose, nun aber positiv; ferner lag eine Grundumsatzsteigerung von +40% vor. Die Diagnose war: rechtsseitige endokrine Orbitopathie bei leichter Hyperthyreose.

Bis vor zwei Monaten hatte die Patientin täglich 4-5 Dethyrona-Tabletten genommen, dann jedoch abgesetzt, da eine Besserung des Krankheitsbildes eingetreten war; nun allerdings sei inzwischen wieder eine subjektive Verschlechterung eingetreten. Der biologische Fischtest war negativ, der EPF-Index war mit 1,3 noch nicht pathologisch erhöht.

Fall 23: Patientin K.R. 55 J.

Diese Patientin hatte seit 15 Monaten einen beidseitigen Exophthalmus mit Doppelbildern und positiven Zeichen nach Moebius, Dalrymple, v.Graefe und Stellwag. Die klinische Diagnose war: euthyreote endokrine Orbitopathie, vorwiegend auf dem linken Auge.

Fast ein Jahr lang war trotz Dethyrona-Behandlung (tgl. 4 Tabl.) keine Besserung zu beobachten, dann aber hatte sich der Befund plötzlich sehr gebessert, wie man aus diesen Exophthalmometer-

werten ersehen kann: 22,5-92-22,5; 18-95-20; 16-95-20 und 19-95-17 mm. Der biologische Fischtest war mit einem EPF-Index von 1,1 negativ.

Fall 24: Patientin N.R. 38 J.

Vor sechs Jahren war die Patientin an einer Struma operiert worden. Nun war seit vier Monaten der rechte und später auch der linke Augapfel vorgetrieben. Angeblich hatte die Patientin einen Herzklappenfehler und in letzter Zeit an Gewicht verloren. Links lagen eine Lidspaltenerweiterung und positive v.Graefesche und Dalrymplesche Symptome vor. Die Exophthalmometerwerte nach Hertel waren 22-95-19; 20-95-19 und zuletzt 19-95-23 mm. Ferner war angeblich der Radiojodtest positiv verlaufen.

Die Diagnose einer endokrinen Orbitopathie wurde durch den EPF-Nachweis im Fischtest bestätigt, der EPF-Index betrug 4,9 und entsprach damit einer EPF-Aktivität von 0,25 mg unseres TSH-Standards. Nachdem die Patientin vier Wochen lang mit Dethyrona (tgl. 3 Tbl.) behandelt worden war, wurde der biologische Fischtest wiederholt. Das Ergebnis war nun mit einem EPF-Index von 0,9 negativ.

Fall 25: Patient K.H. 60 J.

Nachdem dieser Patient schon 1945/46 einmal an einer Schilddrüsenüberfunktion gelitten hatte, mußte er vor zwei Jahren wiederum wegen einer Hyperthyreose behandelt werden, die nun jedoch von einer beidseitigen endokrinen Orbitopathie begleitet wurde. Damals stellte man während einer stationären Behandlung in der Bonner Neurochirurgischen Universitätsklinik eine Hypophysenüberfunktion fest und behandelte deshalb mit Röntgenbestrahlungen. Es bestanden beiderseits Lidschwellungen, Doppelbilder und geringe Motilitätseinschränkungen, der musc. rectus superior war links ausgefallen, das v.Graefesche und Dalrymplesche Zeichen war positiv, und die Protrusio bulbi betrug nach Hertel 22 - 95 - 22,5 mm.

Medikamentös war ein Jahr lang Dethyrona in verschiedener Dosierung verabreicht worden; da sich offensichtlich jedoch gegen dieses Medikament eine Allergie entwickelt hatte, wurde es vor

fünf Monaten abgesetzt. Der EPF-Nachweis im Serum mit Hilfe des Fischtests war eindeutig positiv (s. Abb. 16); der EPF-Index entsprach mit 3,5 der EPF-Aktivität, wie sie in 0,15 mg TSH-Organon enthalten ist.

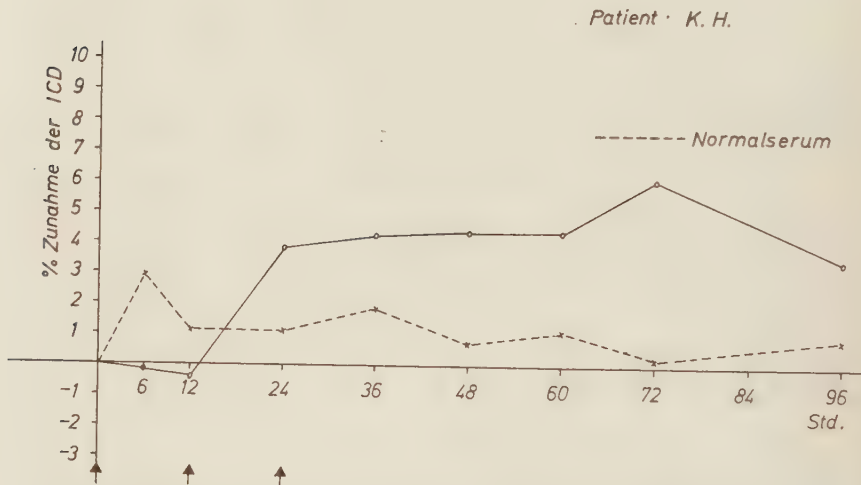


Abb. 16: Durchschnittliche ICD-Zunahmen nach Injektion eines Patientenserums (Fall 25) und Vergleich mit Normalserum.

Fall 26: Patientin R.G. 53 J.

Die Patientin klagte seit fünf Monaten über Doppelbilder und Augenschmerzen besonders beim Blick nach oben. Bei der Untersuchung stellte man eine Rötung und ödematöse Schwellung der Lider, Chemosis, Venenstauung und Augenmuskelparesen, aber keine Konvergenzschwäche fest. Die Zeichen nach Dalrymple und v. Graefe waren schwach positiv, die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 23 - 110 - 22 mm. Die Diagnose lautete: beidseitige endokrine Orbitopathie mit Thyreotoxikose. Neben einer medika-

mentösen Behandlung der Thyreotoxikose mit Favistan und Thybon versuchte man durch fraktionierte Röntgenbestrahlungen der Hypophyse in einer Gesamtdosis von 3100 r eine Besserung des Krankheitsbildes zu erzielen.

Der biologische Fischtest verlief negativ, bei einem EPF-Index in Höhe von 0,8 konnte kein EPF im Serum nachgewiesen werden.

Fall 27: Patientin K.D. 45 J.

Seit fünf Jahren litt diese Patientin an einer rezidivierenden Hyperthyreose mit beidseitiger endokriner Orbitopathie. Sie klagte über starke Doppelbilder und leichten Tränenfluß und hatte oft ein Fremdkörpergefühl in den Augen. Auf beiden Seiten waren die Symptome nach Dalrymple, v.Graefe, Stellwag und Moebius positiv, die Beweglichkeit der Augen eingeschränkt und die Lidschlußkraft stark vermindert, so daß Hornhautveränderungen, eine Keratitis e lagophthalmo, auftraten. Die Exophthalmometerwerte waren im Laufe der Erkrankung: 25-100-25; 20-100-20; 18-100-18 und 24-103-23 mm. Wegen des schweren Krankheitsbildes war schon vor drei Jahren die Hypophyse mit einer Gesamtdosis von 2000 r bestrahlt worden.

Im Serum dieser Patientin konnte kein EPF nachgewiesen werden, der EPF-Index war mit 1,4 noch normal.

Fall 28: Patient Sch.W. 75 J.

Seit zwei Jahren hatte der Patient geschwollene Lider und litt an Doppelbildern und Schmerzen, wenn er die Augen bewegte. Bei der augenärztlichen Untersuchung wurden Lidödeme, Chemosis und Motilitätseinschränkungen beiderseits festgestellt, die Zeichen nach v. Graefe, Stellwag und Moebius waren positiv, und die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 23 - 110 - 24 und nach der Behandlung 18 - 103 - 19 mm. Die Diagnose lautete: beidseitige endokrine Orbitopathie.

Der Patient war zu Beginn der Erkrankung mit Radiojod und später mit Röntgenbestrahlungen der Hypophyse in einer Gesamtdosis von 2500 r behandelt worden. Auch in diesem Fall verlief der biologische Fischtest negativ, der EPF-Index betrug 0,1.

Fall 29: Patientin M.G. 58 J.

Vor einem halben Jahr war bei dieser Patientin eine Hyperthyreose festgestellt worden. Seitdem klagte sie auch über ein schmerzhaftes Druckgefühl auf beiden Augen und über Schmerzen beim Blick nach oben. Bei der Untersuchung war das v.Graefesche Zeichen positiv, und die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 11 - 95 - 12 mm.

Die klinische Diagnose einer beidseitigen endokrinen Orbitopathie bei einer Hyperthyreose wurde durch zwei biologische Fischtests bestätigt; der EPF-Index in Höhe von 3,1 und 2,7 bewies das Vorliegen von EPF im Serum, obwohl die Patientin mit Radiojod behandelt wurde.

Abb. 17 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse der biologischen Fischtests von den Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie, die mit d-Thyroxin oder Röntgenbestrahlungen behandelt wurden.



Abb. 17: Die EPF-Aktivitäten im Serum von 9 Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie nach einer d-Thyroxin-Behandlung oder Hypophysenbestrahlung.

4. Serum von Patienten mit einem nicht endokrinen Exophthalmus

Fall 30: Patientin H.Z. 27 J.

Vor drei Jahren hatte die Patientin am linken Auge eine Conjunctivitis sicca; aus der linken Nase sei ein blutig-eitriges Sekret ausgetreten. Allgemein klagte die Patientin über starke Kopfschmerzen und eine Gefühllosigkeit der linken Gesichtshälfte. Seit einem Jahr bestand ein Exophthalmus mit Beweglichkeitseinschränkung und einer Rötung der Bindehaut links.

Bei der augenärztlichen Untersuchung stellte man eine Protrusio bulbi (nach Hertel 19 - 111 - 23 mm) und eine Keratitis e lagophthalmo des linken Auges fest; eine Abduktion dieses Auges über die Mittellinie hinaus war nicht möglich. Der Fischtest verlief negativ und schloß mit einem EPF-Index von -0,8 eine endokrine Störung als Ursache des Exophthalmus aus. Wie sich später herausstellte, war die Vortreibung des linken Augapfels auf einen Epipharynx tumor (Lymphogranulomatose) zurückzuführen.

Fall 31: Patient Pf.A. 42 J.

Der Patient hatte links eine starke Oberlidsschwellung und einen leichten Exophthalmus, wie die Exophthalmometerwerte von 19 - 104 - 21 und 16 - 100 - 20 mm zeigen. Eine Hyperthyreose konnte nicht festgestellt werden. Der biologische Fischtest war mit einem EPF-Index von -0,7 eindeutig negativ und konnte das Vorhandensein von EPF im Serum dieses Patienten ausschließen. Die klinische Diagnose lautete: Glaucoma chronicum simplex; ein retrobulbärer Tumor konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Fall 32: Patient M.H. 36 J.

Dieser Patient klagte über ein Druckgefühl auf dem linken Auge, sonst lagen keine weiteren Symptome vor. Eine Störung der Schilddrüse und ein Tumor konnten ausgeschlossen werden. Die Exophthalmometerwerte nach Hertel betrugen 19 - 95 - 20 mm. Klinisch konnte kein sicherer Anhalt für eine endokrine Orbitopathie gegeben werden. Der Fischtest war mit einem EPF-Index von

Patient M. H.

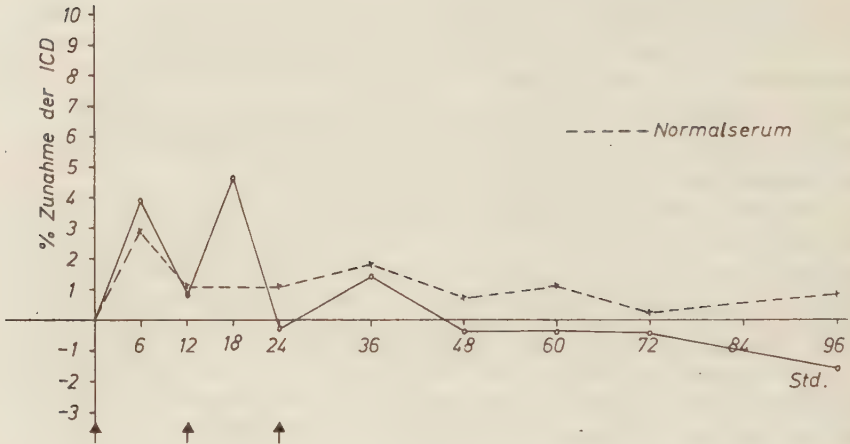


Abb. 18: Durchschnittliche ICD-Zunahmen von sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Patientenserums (Fall 32) mit einem nicht endokrinen Exophthalmus und Vergleich mit Normalserum.

0,2 negativ. (s. Abb. 18)

5. Beeinflussung eines experimentellen Exophthalmus durch d-Thyroxin

Die Beobachtung, daß EPF offensichtlich nicht mehr im Serum von Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie nachzuweisen ist, die mit d-Thyroxin behandelt wurden, veranlaßte uns, die Wirkung von d-Thyroxin auf einen experimentell an Goldfischen erzeugten Exophthalmus zu untersuchen und damit die in der Litera-

tur gemachten Angaben über dieses Problem zu überprüfen.

Dazu wurde d-Thyroxin sowohl in Tablettenform (Dethyrone) als auch isoliert als Na-d-Thyroxin in mehreren Versuchen verwandt. Widersprechende Ergebnisse veranlaßten uns ferner, einige Versuche nur mit der Tablettengrundlage von Dethyrone, also ohne d-Thyroxin zu wiederholen. Die Substanzen, sowohl das exophthalmogene TSH als auch das d-Thyroxin, wurden in für Fische physiologischer Kochsalzlösung (0,7%) gelöst und jeweils sechs Fischen in verschiedener Dosierung und Reihenfolge sowie zu verschiedenen Zeiten injiziert. Die Injektionsmenge betrug auch bei diesen Untersuchungen stets 0,05 ml/g Fisch.

In zwei Versuchsreihen wurde zunächst durch TSH-Organon ein unterschiedlich starker Exophthalmus an Goldfischen erzeugt und anschließend jeweils 1 mg d-Thyroxin in Form einer halben gelösten

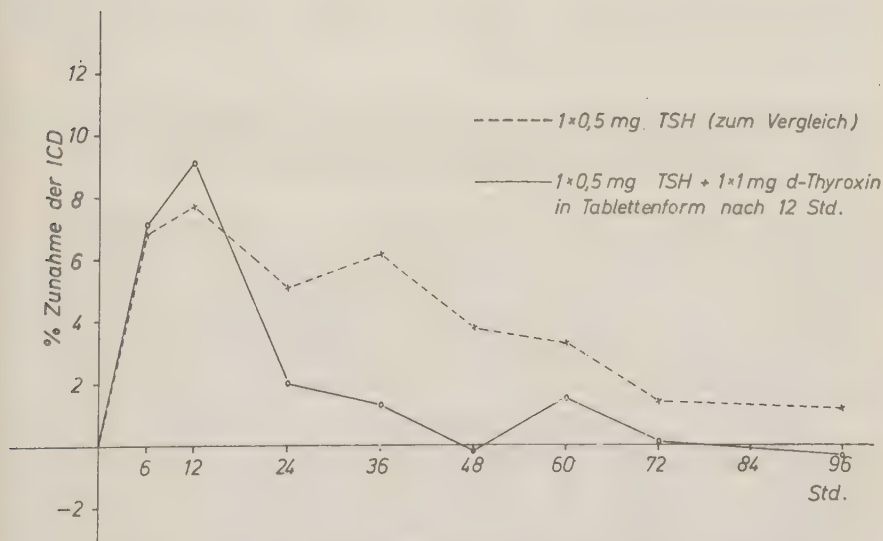


Abb. 19: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von sechs Goldfischen nach Injektion einer exophthalmogenen TSH-Dosis durch d-Thyroxin in Tablettenform. Die Substanzen wurden in 0,7%iger Kochsalzlösung gelöst.

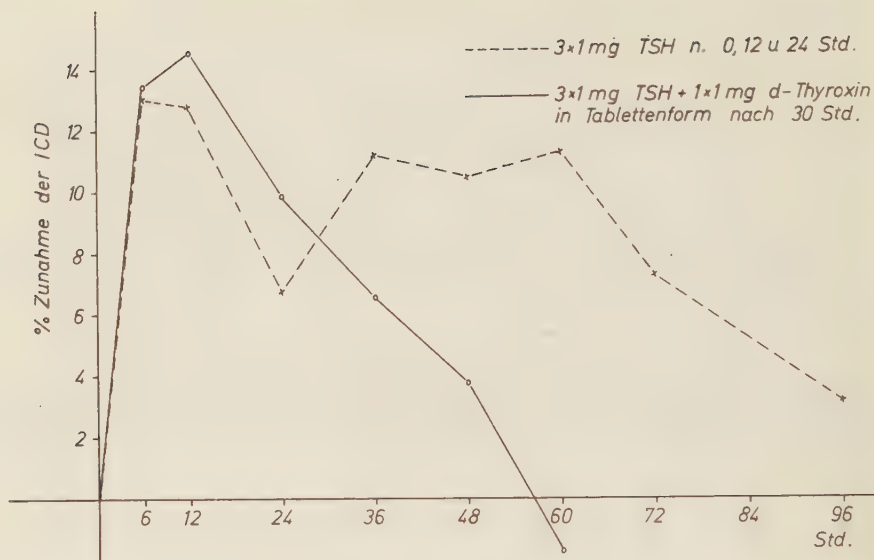


Abb. 20: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen nach dreimaliger Injektion einer exophthalmogenen TSH-Dosis durch d-Thyroxin in Tablettenform.

Tablette Dethyrona injiziert. Wie aus Abb. 19 und 20 hervorgeht, wurde der Exophthalmus dadurch eindeutig reduziert oder völlig unterdrückt. Diese reduzierende Wirkung des d-Thyroxins in Tablettenform war nicht festzustellen, sobald man das Medikament im Aquarienwasser selbst löste und die Fische die Tablettenteilchen fraßen.

Dann wurde in sechs Versuchsreihen die Wirkung von d-Thyroxin isoliert untersucht. Durch TSH wurde wiederum ein unterschiedlich starker Exophthalmus erzeugt und dann Na-d-Thyroxin in verschiedener Dosierung und zu verschiedenen Zeiten nachinjiziert. In keinem Fall konnte eine reduzierende Wirkung des isolierten d-Thyroxins festgestellt werden, wie sich aus dem Vergleich mit den entsprechenden Kontrollkurven ersehen läßt; teilweise scheint der Exophthalmus sogar durch d-Thyroxin verstärkt zu werden. (s. Abb. 21 und 22)

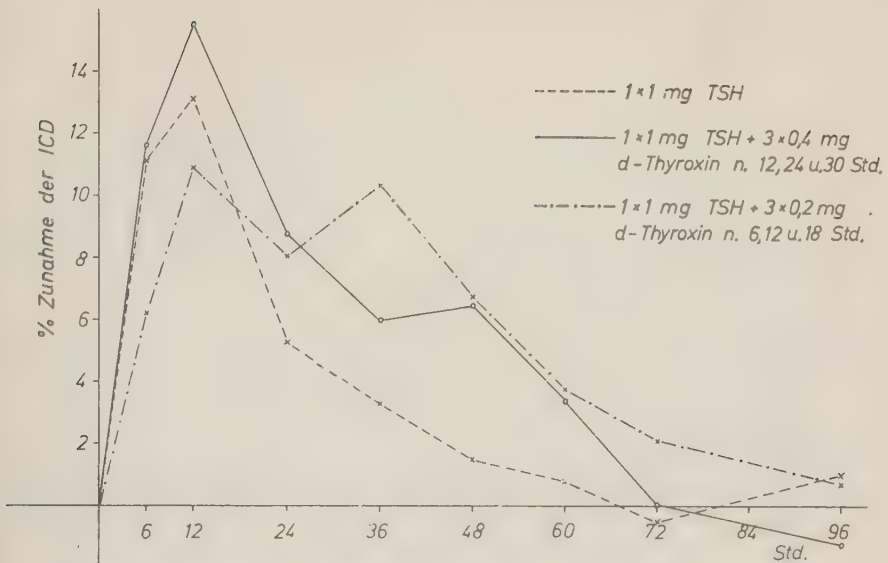


Abb. 21: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen nach einer Injektion einer TSH-Dosis durch verschiedene Dosen von Na-d-Thyroxin.

Auch eine leichte Ansäuerung der Na-d-Thyroxin enthaltenden Injektionslösung brachte keine anderen Ergebnisse. In weiteren Experimenten wurde Na-d-Thyroxin 12 bzw. 24 Stunden vor der exophthalmogenen TSH-Injektion injiziert. Dabei konnte in einem Fall eine leichte Reduzierung des Exophthalmus beobachtet werden (s. Abb. 23), wogegen im anderen Fall die exophthalmogene Wirkung des TSH wiederum ohne jeden sichtbaren Einfluß des d-Thyroxins in Form einer möglichen Inaktivierung des EPF voll zur Wirkung kam (s. Abb. 24). Bei der Injektion eines Gemisches aus gleichen Teilen TSH und Na-d-Thyroxin wurde der exophthalmogene Effekt im Vergleich zur reinen TSH-Injektion bedeutend verstärkt (s. Abb. 25).

Diese widersprechenden Ergebnisse, daß nämlich d-Thyroxin in

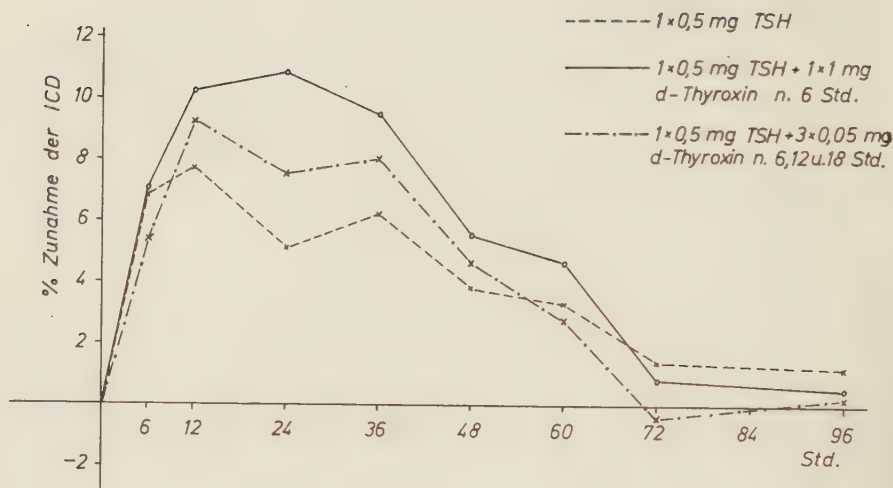


Abb. 22: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen nach Injektion einer TSH-Dosis durch verschiedene Dosen von Na-d-Thyroxin

Tablettenform reduzierend auf einen experimentellen Exophthalmus einwirkt, reines d-Thyroxin jedoch keinen Einfluß erkennen läßt, sind nur dadurch erklärbar, daß der hemmende Effekt nicht auf d-Thyroxin, sondern auf die relativ große Menge an Tablettengrundlage zurückzuführen ist. Daher injizierten wir Fischen mit experimentellen Exophthalmus die Menge an gelöster Tablettengrundlage, die 1/2 Tablette Dethyrona enthält (61,5 mg Saccharalbumin, 61 mg Sacchrolactin und 1,5 mg Magnesiumstearat). Dadurch wurde der Exophthalmus wie bei den ersten Versuchen mit d-Thyroxin in Tablettenform deutlich gehemmt. Als wir in einem weiteren Versuch reines Na-d-Thyroxin, d-Thyroxin in Tablettenform und die entsprechende Menge Tablettengrundlage isoliert ohne TSH injizierten, wurden die Unterschiede immer klarer. Während nach Na-d-Thyroxin kaum eine Reaktion bei den Fischen

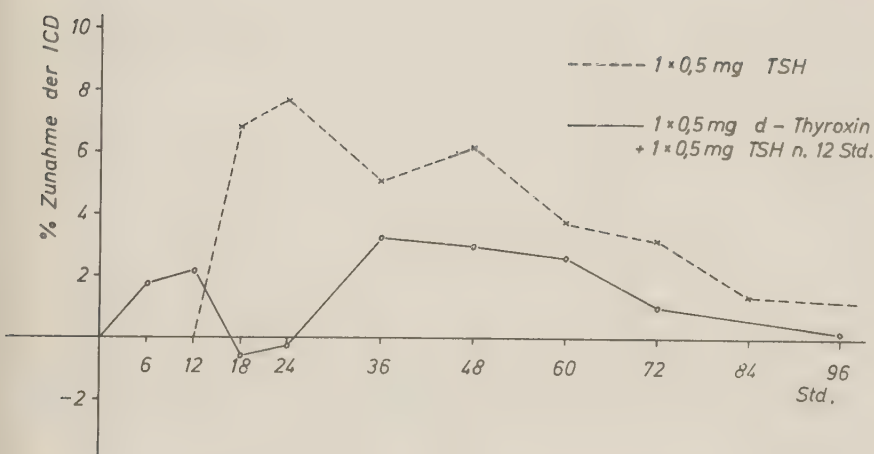


Abb. 23: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von sechs Goldfischen nach Injektion einer exophthalmogenen TSH-Dosis durch eine 12 Stunden früher erfolgte Na-d-Thyroxin Injektion.

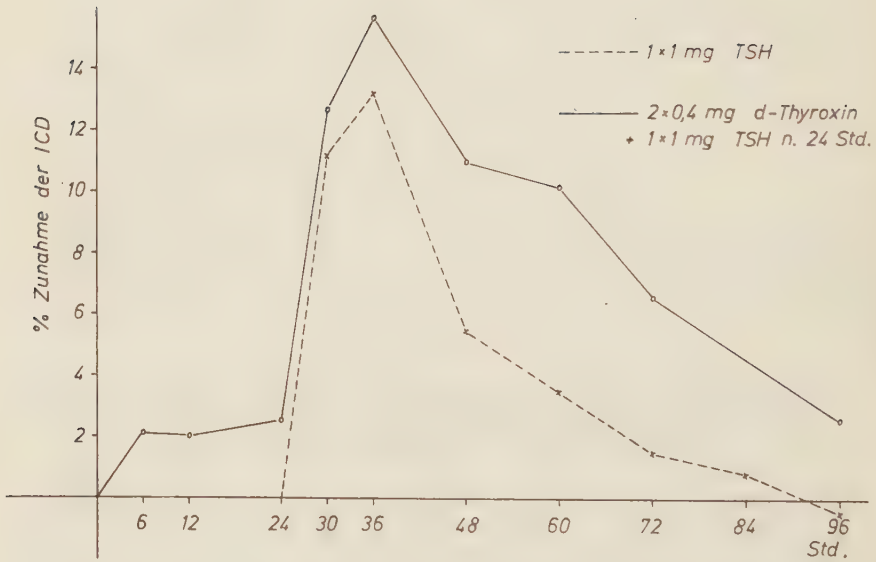


Abb. 24: Beeinflussung der durchschnittlichen ICD-Zunahmen nach Injektion einer TSH-Dosis durch zwei vorher erfolgte Na-d-Thyroxin Injektionen.

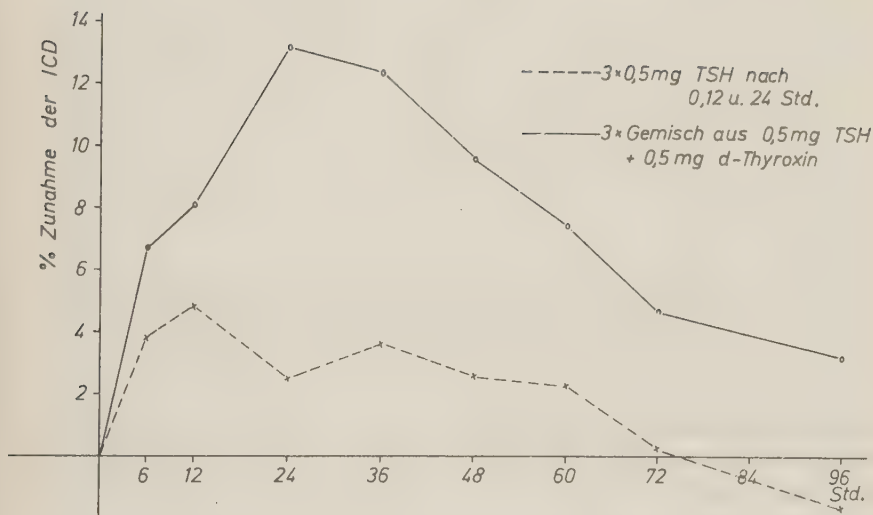


Abb. 25: Durchschnittliche ICD-Zunahmen von sechs Goldfischen nach dreimaliger Injektion eines Gemisches aus gleichen Teilen einer exophthalmogenen TSH-Substanz und Na-d-Thyroxin.

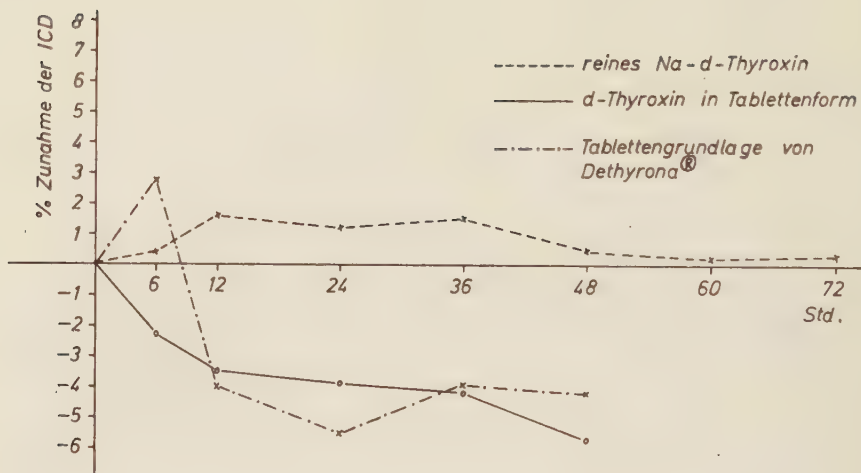


Abb. 26: Vergleich der durchschnittlichen ICD-Zu- oder Abnahmen von jeweils sechs Goldfischen nach Injektion von reinem Na-d-Thyroxin, d-Thyroxin in Tablettenform und der isolierten Tablettengrundlage von Dethyrona.

eintrat, entwickelten sie nach d-Thyroxin in Tablettenform und nach Injektion der Tablettengrundlage einen deutlichen Enophthalmus (s. Abb. 26).

Von den Fischen, denen d-Thyroxin in Tablettenform oder Tablettengrunds substanz von Dethyrona injiziert worden war, waren mehrere schon nach 48 Stunden eingegangen; die Ursache dafür könnten möglicherweise toxische Nebenwirkungen dieser Substanzen gewesen sein.

D i s k u s s i o n

1. D i s k u s s i o n d e r M e t h o d e

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen rechtfertigen den Gebrauch von Goldfischen für den EPF-Nachweis im Serum und in exophthalmogenen Substanzen. Die Ansprechbarkeit der Goldfische auf EPF wird dadurch bewiesen, daß von insgesamt 310 Fischen, denen exophthalmogenes TSH injiziert wurde, nur 19 keinen Exophthalmus entwickelten, d.h., daß etwa 94% aller Fische nach Injektion von exophthalmogenen Substanzen positiv reagierten; unter den 19 Nichtreagenten werden sicherlich auch einige Injektionsversager gewesen sein. Die Ergebnisse von DAY (13), SCHIRMER (42) und WERNZE und DHOM (63), wonach speziell der Goldfisch für den biologischen Fischtest nicht geeignet sein soll, konnten nicht bestätigt werden; ihre negativen Ergebnisse nach EPF-Injektionen sind möglicherweise auf fehlerhafte Injektionsmethoden und unpräzise ICD-Messungen zurückzuführen, wobei unserer Meinung nach die Anästhetisierung eine besondere Bedeutung hat.

Bei Goldfischen sind im Gegensatz zu Elritzen keine jahreszeitlichen Schwankungen in der Ansprechbarkeit auf exophthalmogene Reize zu beobachten, wie wir bei unseren Untersuchungen im Laufe eines Jahres feststellten. Goldfische haben außerdem den Vorteil, daß man sie während des ganzen Jahres bekommen und bei entsprechender Pflege und Einrichtung des Labors auch relativ leicht halten kann.

Die Fische zeigten während eines Versuches im allgemeinen nur geringe Verhaltensänderungen. Nach Injektion von Serum fallen oft eine Aufquellung, gelegentlich aber auch Schuppenveränderungen und subkutane Blutungen besonders am Bauch auf. Die Auftreibung der Fische äußert sich in einer Gewichtszunahme. Nach Injektion von exophthalmogenen Substanzen in für Fische physiologischer Kochsalzlösung (0,7%) ist im Gegensatz dazu eine Gewichtsabnahme zu beobachten. Die Zunahme beträgt durchschnittlich nicht mehr als 0,10 - 0,20 g; größere, etwa ein halbes Gramm betragende Gewichtszunahmen und gleichfalls vereinzelt

auch Gewichtsabnahmen in diesem erheblichen Ausmaß sind toxisch bedingt und werden von anderen Nebenwirkungen und Unverträglichkeitserscheinungen wie Bewegungsarmut und starken Schuppenveränderungen begleitet. Fische mit solchen Erscheinungen können selbstverständlich nicht bewertet werden.

Die Ursache dieser Aufquellung der Goldfische kann kaum die zugeführte Flüssigkeitsmenge selbst sein, denn dann müßte bei stets vom Körpergewicht des Fisches abhängiger Injektionsmenge immer, also auch nach Injektion von Kochsalzlösungen eine Aufquellung und Gewichtszunahme eintreten. Wahrscheinlicher könnte eine osmotische Reaktion vorliegen; so konnten wir nach Injektion von relativ hohen hyperosmotischen Lösungen, z.B. d-Thyroxin in Tablettenform eine besonders starke Auftreibung und Gewichtszunahme von oft mehr als 0,30 g beobachten. Dagegen spricht jedoch die Feststellung, daß diese Auftreibungen der Fische nicht immer eintreten, und daß Gewichtszunahme und Auftreibung oft in keinem Verhältnis zueinander stehen.

Die Schuppenveränderungen und kleinen Blutungen lassen aber auch an einen immunologischen oder toxisch-allergischen Prozeß denken, der von Toxinen oder Fremdeiweiß ausgelöst werden kann, ähnlich dem aus der Pathologie bekannten Schwartzman - Sanarelli - Phänomen.

Von dieser allgemeinen Aufquellung der Fische muß eine besonders starke Aufquellung in den ersten 12 Stunden nach erfolgter Serum-Injektion differenziert werden, die sogar mit einer oft erheblichen ICD-Zunahme verbunden sein kann. (u n s p e z i f i s c h e R e a k t i o n). Der Beobachter wird diese unspezifische ICD-Zunahme vom später auftretenden echten, d.h. sicher durch EPF verursachten Exophthalmus unterscheiden können; es ist kein echtes Hervortreten beider Fischaugen, sondern eine starke Auftreibung des Kopfes zu sehen, die die bei der Messung festgestellte ICD-Zunahme verursacht. Diese unspezifische Reaktion unterscheidet sich möglicherweise nur in ihrem Ausmaß von der allgemeinen Aufquellung und könnte damit auch die gleiche noch unbekannte Ursache haben. Sicher ist jedoch nicht EPF selbst der ursächliche Faktor, da diese Reaktion sowohl nach Normalserum als auch nach Patientenserum, nicht aber in allen Fällen auftritt;

bei etwas mehr als der Hälfte aller Patientenserum wurde eine unspezifische Reaktion innerhalb der ersten 12 Stunden nach der ersten Injektion beobachtet. Dabei ist es besonders wichtig, daß diese unspezifische Reaktion sowohl bei letztlich positiven Ergebnissen als auch bei negativen Ergebnissen auftreten oder fehlen kann, also von der An- oder Abwesenheit des EPF im Serum unabhängig ist. (Vgl. Abb. 10, 11, 16 und 18).

Bei Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie, bei denen EPF im Serum nachzuweisen ist, kann die unspezifische Reaktion allerdings durch EPF selbst hervorgerufen, verfälscht oder verstärkt werden, also in Wirklichkeit spezifisch sein. Da eine genaue Unterscheidung, ob nun eine Zunahme der ICD in den ersten 12 Stunden spezifisch durch EPF oder unspezifisch möglicherweise durch das injizierte Fremdeiweiß verursacht wird, nicht möglich

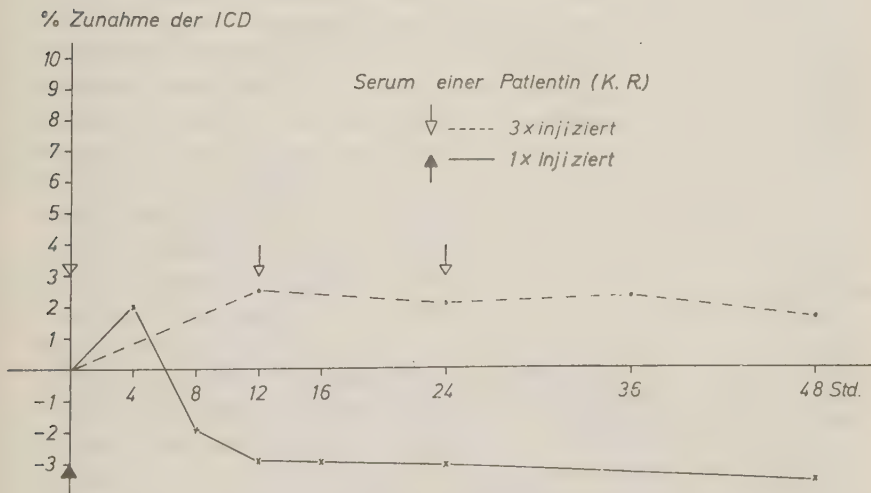


Abb. 27: Vergleich der durchschnittlichen ICD-Zunahmen von jeweils sechs Goldfischen nach einmaliger und dreimaliger Injektion eines Patientenserums (Fall 23).

ist, kann eine Zunahme der ICD der Fische in dieser Zeit nicht als EPF-Nachweis dienen.

Das Auftreten der unspezifischen Reaktion erfordert eine dreimalige Injektion, da - wie Abb. 27 als Beispiel zeigen soll - eine einmalige Injektion von Patientenserum nicht genügt, um noch außerhalb des Bereiches der unspezifischen Reaktion eine positive spezifische Reaktion zu erbringen. So geben auch DAY (12), PIMSTONE und Mitarb. (39) und HORSTER und Mitarb. (28; 30) übereinstimmend an, daß nach einmaliger Injektion von Patientenserum die maximale ICD-Zunahme innerhalb der ersten sechs Stunden auftritt. Die Ergebnisse des Fischtests nach der von diesen Autoren angegebenen Methode sind zumindest zum Teil zweifelhaft, da sie genau im Bereich der unspezifischen Reaktion eine Auswertung treffen; möglicherweise wurden dadurch einige der von HORSTER und Mitarb. (28) als "falsch-positiv" bezeichneten Ergebnisse verursacht.

Darüber hinaus erscheinen uns die Ergebnisse unseres biologischen Fischtests dadurch präziser und sicherer zu sein, daß die durchschnittlichen ICD-Zunahmen eines Fischkollektivs nicht zu einem einzigen Zeitpunkt, sondern zu drei verschiedenen Zeiten, nämlich 36, 48 und 60 Stunden nach der ersten Injektion, bewertet werden. Dadurch werden nicht nur Verfälschungen durch unspezifische Reaktionen ausgeschlossen, sondern auch die beobachteten individuellen Schwankungen der ICD-Zunahmen wenigstens teilweise kompensiert. Denn nicht alle Fische zeigen zur gleichen Zeit die maximale Reaktion; daher ist es bei nur einmaliger Messung der ICD durchaus möglich, daß ein positives oder negatives Ergebnis zustande kommt, weil vielleicht ein Fisch außergewöhnlich stark von den anderen nach oben oder unten abweicht. Gelegentlich ist aber auch das Maximum der durchschnittlichen ICD-Zunahmen erst nach 48 oder 60 Stunden zu beobachten, so daß nicht nur individuelle Schwankungen der ICD-Zunahmen einzelner Fische, sondern auch das zeitlich ungleichmäßige Auftreten des Maximums der durchschnittlichen ICD-Zunahmen eine mehrmalige Messung erfordern.

Im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung mehrerer Autoren, wonach eine durchschnittliche 5%ige Zunahme der ICD als signi-

fikanter Nachweis von EPF angesehen wird (20; 21; 28 und 30), haben wir als EPF-Nachweis eine signifikant erhöhte Abweichung der ICD-Zunahmen von der nach Normalserum erzielten ICD-Änderung betrachtet. Eine 5%ige Zunahme der ICD erscheint als Grenze zu hoch, zumal dreimal injiziertes Normalserum, in dem bis zu 0,15 mg exophthalmogenes TSH gelöst war, also ganz sicher EPF-haltiges Serum, zu keinem Zeitpunkt einschließlich der unspezifischen Reaktion eine durchschnittliche Zunahme der ICD um 5% oder mehr bei den Goldfischen hervorrief. Ferner wären unter Berücksichtigung dieser Grenze nur vier der untersuchten Patienten positiv, was angesichts der Beschwerden und der klinischen Befunde recht unwahrscheinlich ist.

Der Grund für die relativ geringere ICD-Zunahme nach Injektion von exophthalmogenen Substanzen liegt möglicherweise in der verbesserten Meßmethode. Dabei spielt die von uns nach PIMSTONE und Mitarb. (39) angewandte Anästhetisierung der Goldfische mit Sandoz MS 222 bei der Injektion und Messung eine bedeutende Rolle. Wie schon ZIPP (67) nachweisen konnte, genügt ein geringer Druck auf den Fischkörper, um einen Exophthalmus bei den Fischen zu erzeugen. Da jedoch bei einem nicht anästhetisierten Fisch eine Messung nicht ohne Druck ausgeführt werden kann, werden sicherlich einige Ergebnisse nach oben verfälscht. Die Narkotisierung der Fische trägt darüber hinaus auch zu einer einwandfreien Injektionstechnik bei; durch die völlige Bewegungslosigkeit werden Injektionsverletzungen und ein möglicher Verlust von Injektionsmaterial, wie ihn WERNZE und DHOM (63) beobachteten, vermieden. Die Zuverlässigkeit unserer Injektionstechnik wird dadurch bewiesen, daß 94% aller Goldfische nach Injektion von exophthalmogenem TSH eine positive Reaktion zeigten.

Die Messung der ICD der Fische mit Hilfe des Profilprojektors ist dem von SCHIRMER (42) entwickelten Meßverfahren ähnlich und sicherlich von ausreichender Präzision, wie der festgestellte Meßfehler von $\pm 0,5\%$ beweist. Subjektive Fehler bei der Injektion und vor allem bei der Messung wurden dadurch so gering wie möglich gehalten, daß stets derselbe die Messungen und ein anderer alle Injektionen ausführte, wodurch nach einiger Zeit

auch eine zuverlässige Perfektion erzielt wurde.

Neben der noch ungeklärten unspezifischen Reaktion und den möglichen toxischen Nebenwirkungen des injizierten Serums sind die großen Schwankungsbreiten der ICD-Zunahmen innerhalb einer Versuchsgruppe, besonders hinsichtlich einer grob-quantitativen Bestimmung des EPF im Patientenserum, für den Fischtest nachteilig zu beurteilen. DOBYNS und WILSON (20) geben für Elritzen eine Schwankungsbreite von bis zu 10% an, WERNZE und DHOM (63) von 15 bis 20% für Karpfen. Trotz einer subtilen Injektionstechnik und starker Gewichtseinstimmung der Goldfische - die Gewichts Differenz der sechs Fische einer Gruppe durfte maximal 0,5 g betragen - beobachteten auch wir noch eine mittlere Streuung der ICD-Zunahmen von 5 bis 8%; in einigen wenigen Fällen betrug die Schwankungsbreite jedoch auch sogar 20%. Gegen ein mögliches Injektionsversagen als Ursache dieser Streuung spricht die dreimalige Injektion; so ist es doch höchst unwahrscheinlich, daß dreimal hintereinander derselbe Fisch das Injektionsmaterial nicht erhält oder wieder verliert. Wahrscheinlich ist die Ursache dafür vielmehr darin zu suchen, daß es Goldfische gibt, die gar nicht reagieren oder ausnahmsweise stärker oder schwächer als die meisten anderen. Diese abnorm reagierenden Versuchstiere auszuwählen ist jedoch nicht möglich, da sonst das Ergebnis eines Tests leicht durch die Willkür des Untersuchers beeinflußt würde.

Größere als 3 - 5 g schwere Goldfische zeigen eine allgemein geringere Reaktion, jedoch oft größere Streuungen der ICD-Zunahmen; kleinere sind schwerer zu injizieren. Darauf wiesen auch schon TENGROTH und Mitarb. (58) in ähnlicher Weise hin.

2. Diskussion der Ergebnisse

a) TSH in Normalserum

Exophthalmogenes TSH (Organon) zeigt sowohl in NaCl-Lösung als auch in Normalserum einen exophthalmogenen Effekt an Goldfischen;

die Ergebnisse stimmen mit denen der meisten Autoren überein. Wie schon DERKINDEREN und Mitarb. (16), DOBYNS und Mitarb. (21), SMELSER und OZANICS (51) und TENGROTH und BRUNISH (55) stellten auch wir eine direkte Beziehung zwischen der injizierten Menge an exophthalmogener Substanz und dem Grad des experimentellen Exophthalmus fest. Da jedoch diese auf Durchschnittswerten beruhende Beziehung infolge der großen Schwankungsbreite der ICD-Zunahmen bei Goldfischen nicht sehr exakt sein kann, ist es auch nicht sinnvoll, die Dosis-Antwort-Kurve weiter einzuengen als es praktiziert wurde (s. Abb. 4); auch bei der gewählten groben Einteilung sind schon weitgehende Überlagerungen der Standardabweichungen zu beobachten.

Erst die Tatsache einer sicher bestehenden Beziehung zwischen injizierter TSH-Menge und daraus resultierendem Exophthalmus erlaubte es, einen Vergleichsstandard aufzustellen, um damit Rückschlüsse auf die EPF-Aktivität im Patientenserum ziehen zu können. Dennoch wird dieses Unterfangen durch den Mangel einer exakten Beziehung und entsprechend guter Dosis-Antwort-Kurve fragwürdig. Trotzdem halten wir die Aufstellung eines Vergleichsstandards für gerechtfertigt, da dadurch zumindest eine grobe Bestimmung und Abstufung der EPF-Aktivität im Patientenserum möglich wird, was für therapeutische Maßnahmen wichtig sein kann, die unmittelbar eine Inaktivierung des EPF bewirken sollen. Bei der Bestimmung der EPF-Aktivität eines Patientenserums wurde stets die Menge des TSH-Standards als gleich aktiv angegeben, deren EPF-Index dem des Patienten am nächsten lag.

Ebenso wie einige andere Autoren (16; 20; 59) konnten auch wir feststellen, daß EPF im Serum erst relativ spät nach 36 oder 48 Stunden die maximale ICD-Zunahme am Goldfisch hervorruft, wogegen EPF in NaCl-Lösung innerhalb der ersten 12 oder 24 Stunden die maximale Reaktion bewirkt. Die Ursache dafür ist offensichtlich eine langsamere Resorption des Serums im Coelum des Fisches und nicht die dreimalige Injektion; denn dann müßte auch nach dreimaliger Injektion von EPF in NaCl-Lösung das Maximum nach der dritten Injektion auftreten, was jedoch nicht zutrifft. Eine mehrmalige Injektion in nicht zu kurzen Abständen führt nicht unbe-

dingt zu einer gesteigerten, sondern vielmehr zu einer verlängerten Reaktion.

Die Ergebnisse von DAY und Mitarb. (12; 14), wonach wenig EPF in Normalseren keinen Exophthalmus an Fischen hervorruft, können nicht bestätigt werden. Schon eine geringe Dosis exophthalmogener Substanzen (0,05 mg TSH-Organon) im Normalserum genügt, um im Vergleich mit reinem Normalserum eine signifikant höhere ICD-Zunahme zu erzeugen. Dieses Ergebnis und der Verlauf der Normalserumkurve (s. Abb. 2) stellen das Vorhandensein eines "exophthalmos - inhibiting factor's" im Normalserum in Frage; darauf haben auch schon TENGROTH und Mitarb. (58) 1964 hingewiesen.

b) Patientenserum

Ähnlich wie sich durch Injektion von exophthalmogenem TSH an Goldfischen ein Exophthalmus erzeugen läßt, so zeigt auch Serum von Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie eine exophthalmogene Wirkung, was sich in einer signifikant höheren ICD-Zunahme als nach Normalserum äußert.

Die Ergebnisse bekräftigen die Auffassung von HORSTER und Mitarb. (28; 30) und von PIMSTONE und Mitarb. (39), daß auch Goldfische zum Nachweis von EPF in Patientenseren geeignet sind.

Im Gegensatz zu DOBYNS und WILSON (20), die bei Zimmertemperatur eine EPF-Stabilität von einer Woche festgestellt haben, ist es unseres Erachtens notwendig, das Serum möglichst frisch zu verwenden; bei zwei Tests stellten wir einen fast völligen EPF-Aktivitätsverlust auch schon nach achttägiger Aufbewahrung fest. (s. Abb. 7 und 8)

In der Tab. 3 sind die euthyreoten Patienten und in der Tab. 4 die thyreotoxischen Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie zusammengestellt. Obwohl hier nur eine geringe Anzahl von Patienten erfaßt ist, zeigt die Zusammenfassung doch schon einige mit der Literatur übereinstimmende charakteristisch unterschiedliche Merkmale dieser Erkrankung (41; 44; 46; 53; 64). So fällt auf, daß weitaus mehr Frauen als Männer an einer endo-

Tab. 3: Euthyreote Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie

Name	Fall	Geschl.	Alter	end. Orbitopathie seit:	Lokali- sation	Hertel re-Basis-li mm	EFT- Index	Vergl. mit TSH- Organon
B.Ch.	1	weibl.	26	5 Wochen	eins.	11-92-13	4,0	0,15 mg
M.K.	2	weibl.	57	4 Monaten	eins.	16-110-25	3,1	0,15 mg
G.H.	6	männl.	52	10 Monaten	eins.	25-103-22	2,4	0,05 mg
Th.H.	7	männl.	38	1 Jahr	eins.	16-96-19	3,6 2,4	0,15 mg 0,05 mg
H.M.	8	männl.	60	4 Monaten	beids.	22-100-21 24-110-20	3,0	0,15 mg
Mü.K.	9	männl.	53	6 Jahren	eins.	27-120-21	2,2	0,05 mg
Ha.M.	11	weibl.	54	8 Tagen	eins.	20-95-18	0,3 2,3	0,05 mg
F.A.	17	weibl.	45	1 Jahr	eins.	15-100-17	1,9	0,05 mg
W.K.	18	männl.	40	unbekannt	eins.	19-97-21	2,2	0,05 mg
Sch.H.	19	männl.	62	3 Monaten	eins.	15-95-19	4,3	0,15 mg

Tab. 4: Patienten mit Hyperthyreose und unbehandelter endokriner Orbitopathie

Name	Fall	Geschl.	Alter	Hyperthyreose	end. Orbitopathie seit:	Lokalisation	Hertel re-Basis-lin mm	EPF-Index	Vergl. mit TSH-Organ.
E.Th.	3	weibl.	50	vor 22 J	2 Jahr.	beids.	25-98-25	5,4	0,25 mg
S.Ch.	4	weibl.	43	seit 6 M	5 Monat.	beids.	17-100-18	3,6	0,15 mg
Sch.S.	5	weibl.	62	" 11 J	8 Jahr.	beids.	23,5-100-22	3,2	0,15 mg
F.H.	10	weibl.	25	" 10 M	4 Monat.	beids.	21-100-20	1,9 4,1	0,05 mg 0,15 mg
Hi.M.	12	weibl.	72	" 3 Wo	3 Woch.	beids.	21-110-21	0,7 0,5	-- --
R.R.	13	weibl.	13	" 2 J.	2 Jahr.	beids.	17-100-17	1,6	--
M.J.	14	weibl.	32	" 8 Mo	8 Monat.	beids.	21-95-19	2,3 4,8	0,05 mg 0,25 mg
St.M.	15	weibl.	56	vor 20 J	6 Monat.	beids.	16-110-18	3,5	0,15 mg
Sch.U.	16	weibl.	41	seit 2 J	16 Monat.	beids.	20-90-20	1,5	--

krinen Orbitopathie erkranken. Bemerkenswert ist, daß die wenigen männlichen Patienten alle an einer euthyreoten endokrinen Orbitopathie litten, wogegen sich bei den meisten Frauen die Augensymptome während oder nach einer Hyperthyreose einstellten. Der mit einer Hyperthyreose verbundene Exophthalmus ist stets beidseitig, wobei die Protrusio bulbi jedoch auf beiden Seiten verschieden stark ausgeprägt sein kann. Ein euthyreoter endokriner Exophthalmus ist im Gegensatz dazu meist nur einseitig zu beobachten.

Ein Unterschied in der exophthalmogenen Aktivität ist zwischen diesen beiden Gruppen nicht eindeutig zu finden, wie sich aus der Höhe des EPF-Index ersehen läßt. Dennoch wurden die höchsten Aktivitäten bei Patienten registriert, die an einer Hyperthyreose litten, so daß möglicherweise bei einem größeren Krankengut die Beobachtung von DERKINDEREN und Mitarb. (16) bestätigt werden kann, daß die EPF-Aktivität bei thyreotoxischen Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie im allgemeinen höher ist als bei euthyreoten.

Zwischen der gemessenen EPF-Aktivität, also der Höhe des EPF-Index, und dem Grad der endokrinen Orbitopathie beim Patienten konnte keine zuverlässige Beziehung festgestellt werden. Diese Auffassung wurde auch schon von DERKINDEREN und Mitarb. (16), DOBYNS und Mitarb. (21) und KLEIN und HORSTER (34) vertreten. Es sind sowohl Fälle mit geringen Augensymptomen, aber relativ hohem EPF-Index (Fall 1, 4, 15, 19), als auch umgekehrt Fälle mit schweren Augensymptomen, aber relativ geringer EPF-Aktivität (Fall 6, 17) beschrieben. In einigen Fällen ist jedoch eine überraschend gute Übereinstimmung des Schweregrades der endokrinen Orbitopathie und der Höhe des EPF-Index auffallend (Fall 2, 3, 13, 18); bei der Patientin mit den wohl stärksten Beschwerden und schwerstem klinischen Befund (Fall 3) wurde auch die höchste EPF-Aktivität nachgewiesen. Offenbar ist diese Übereinstimmung jedoch zufälliger Art, wie die wenigen Fälle zeigen, bei denen innerhalb kurzer Zeit zweimal das Serum auf EPF untersucht wurde (Fall 7, 10, 11, 14); bei diesen Patienten änderten sich zwar kaum die Symptome, aber teilweise erheblich der EPF-Index. Diese Feststellung deutet

darauf hin, daß EPF möglicherweise intermittierend aus der Hypophyse sezerniert wird, wodurch sich die EPF-Aktivität im Serum kurzfristig ändern kann, die Augensymptome jedoch gleich bleiben.

Diese Theorie einer intermittierenden EPF-Ausschüttung würde darüber hinaus einige andere Erscheinungen erklären. So könnte dadurch die im Vergleich zu den Versuchen mit exophthalmogenem TSH-Standardpräparat schlechte Reproduzierbarkeit des biologischen Fischtests bei Patientenserien verursacht werden; ferner könnte sie der Grund dafür sein, daß meist keine sichere Beziehung zwischen dem Schweregrad des Krankheitsbildes und der gemessenen EPF-Aktivität besteht.

Aber auch die von uns beobachteten negativen Ergebnisse des EPF-Nachweises bei einigen Patienten mit endokrinem Exophthalmus könnten durch eine sich ständig wechselnde EPF-Ausschüttung aus der Hypophyse erklärt werden. Von insgesamt 19 Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie war in drei Fällen kein EPF im Serum nachzuweisen. Von den drei Versagern lag bei zweien der EPF-Index auch schon an der oberen Grenze der Norm (Fall 13, 16), und es war bei diesen beiden Fällen jeweils nur ein Fischtest ausgeführt worden; möglicherweise wäre ein zweiter positiv verlaufen wie z.B. bei Fall 11. Im Falle 12 wird jedoch ohne Zweifel ein echtes Versagen des biologischen Fischtests deutlich, da hier kaum das Vorliegen einer endokrinen Störung bezweifelt werden kann und der EPF-Index zweimal offensichtlich nicht pathologisch ausfiel.

Außer einer intermittierenden Ausschüttung des EPF können vor allem folgende Faktoren falsche Ergebnisse des biologischen Fischtests verursachen:

1. besteht die Möglichkeit, daß noch andere Substanzen eine endokrine Orbitopathie verursachen; dabei ist besonders an LATS zu denken, dessen pathogenetische Rolle bei dieser Erkrankung noch umstritten ist (28; 30; 39; 53).
2. könnten die Augensymptome schon fibrös manifestiert sein und nicht mehr endokrin stimuliert werden.

Gegen die zuletzt erwähnte Möglichkeit spricht allerdings,

daß die Erkrankung bei unseren drei Fällen mit falschen Testergebnissen noch nicht lange bestand und sich besonders im Fall 12 bei einer Krankheitsdauer von erst drei Wochen sicherlich noch im hormonell akuten Stadium befand. So machten wir im Gegensatz zu einigen Autoren (21; 28; 37) die Feststellung, daß auch bei chronisch bestehenden endokrinen Orbitopathien noch EPF im Serum nachzuweisen ist; besonders in den Fällen 5 und 9 war noch eine eindeutige EPF-Aktivität zu beobachten, obwohl die Symptome schon acht bzw. sechs Jahre bestanden. In zwei weiteren Fällen (3, 15) hatte schon einmal im Zusammenhang mit einer Basedowschen Erkrankung 20 Jahre zuvor eine endokrine Orbitopathie bestanden, nun aber war offensichtlich ein Rezidiv aufgetreten, wie der pathologische EPF-Index in beiden Fällen beweist.

Nach HORST und ULLERICH (26) kann ein endokriner Exophthalmus auch durch den Radiojod-Zweiphasentest diagnostiziert werden; dazu muß nach HORSTER (30) der Suppressionstest negativ ausfallen und der PBJ-Wert erhöht sein. Wenn man daraufhin die beschriebenen Fälle untersucht, bei denen außer dem Fischtest zum Nachweis von EPF auch der Radiojodtest gemacht wurde, so stellt man neben mehreren übereinstimmenden (Fall 14, 15, 20, 22, 24) auch widersprechende Ergebnisse fest. So war in den Fällen 1 und 2 der Radiojodtest negativ, wogegen der biologische EPF-Nachweis eindeutig positiv war und damit die klinische Diagnose bestätigte; umgekehrt stimmte im Fall 12 der Radiojodtest mit dem klinisch wohl eindeutigen Befund überein, während der Fischtest versagte.

Diese Tatsache macht deutlich, daß zur Diagnostik einer endokrinen Orbitopathie beide Tests ihre Bedeutung haben und sich möglicherweise gegenseitig ergänzen, zumal sie nicht unmittelbar den gleichen Nachweis erbringen; während ein positiver Radiojodtest lediglich auf eine gestörte Hypophysenfunktion und vielleicht auf eine Hyperthyreose schließen läßt, niemals aber das Vorhandensein von EPF im Serum beweisen kann, beschränkt sich der biologische Fischtest auf den Nachweis einer exophthalmogenen Aktivität im Serum. Daneben sollte besonders in unklaren Fällen auch stets eine Bestimmung des LATS durchgeführt werden.

Tab. 5: Mit d-Thyroxin oder Röntgenbestrahlungen behandelte Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie

Name	Fall	Geschl.	Alter	end. Orbitopathie seit:	Lokali- sation	Hertel re-Basis-l mm	behandelt mit:	EPF-Ind. n.Behand.
E.H.	20	weibl.	51	15 Monaten	beids.	25-95-23	Dethyrona	-0,5 -0,1
P.P.	21	männl.	58	8 Monaten	beids.	24-95-26	Dethyrona	0,5 0,8
K.J.	22	weibl.	46	18 Monaten	eins.	17-94-16	Dethyrona	1,3
K.R.	23	weibl.	55	15 Monaten	beids.	22,5-95-22,5	Dethyrona	1,1
N.R.	24	weibl.	38	4 Monaten	beids.	20-95-19	Dethyrona	0,9
K.H.	25	männl.	60	2 Jahren	beids.	22-95-22,5	Dethyrona Hypophysen- bestrahlg.	3,5
R.G.	26	weibl.	53	5 Monaten	beids.	23-110-22	Hypophysen- bestrahlg.	0,8
K.D.	27	weibl.	45	5 Jahren	beids.	20-100-20	Hypophysen- bestrahlg.	1,4
Sch.W.	28	männl.	75	2 Jahren	beids.	23-110-24	Hypophysen- bestrahlg.	0,1

In der Tab. 5 sind die Patienten mit einer behandelten endokrinen Orbitopathie zusammengestellt. Bis auf einen Fall verlief bei allen, die mit d-Thyroxin oder Röntgenbestrahlungen behandelt worden waren, der biologische Fischtest negativ, während bei der Patientin, die nur mit Radiojod behandelt wurde (Fall 29), noch EPF im Serum nachzuweisen war. Diese Ergebnisse stimmen mit denen mehrerer Autoren überein (27; 28; 35; 57). Besonders deutlich wird die Tatsache, daß EPF nach d-Thyroxin-Behandlung aus dem Serum verschwindet, dadurch, daß in den Fällen 20, 21 und 24 vor der Behandlung noch eindeutig EPF nachzuweisen war. Im Serum einer Patientin (Fall 20), deren Krankheitsverlauf längere Zeit beobachtet werden konnte, fand sich während einer Unterbrechung der d-Thyroxin-Behandlung erneut EPF im Serum; es bedurfte dann allerdings einer erneuten Behandlung von drei Monaten, bis daß EPF wieder aus dem Serum verschwand. Demgegenüber fällt auf, daß nach einer nur vierwöchigen d-Thyroxin-Gabe im Fall 24 der EPF-Index von 4,9 auf 0,9 zurückging, also nach so kurzer Zeit schon keine EPF-Aktivität mehr im Serum zu finden war. Wahrscheinlich ist dies jedoch eine Ausnahme, da im allgemeinen eine mehrmonatige Therapie zur Besserung nötig ist, wie sich bei den anderen Fällen zeigte.

Der Grund für das vermeintliche Versagen der d-Thyroxin- und Bestrahlungstherapie im Fall 25 ist darin zu suchen, daß d-Thyroxin sicher schon zu lange abgesetzt war, um noch eine Wirkung zeigen zu können, während bei der Bestrahlung der Hypophyse zwei Jahre zuvor möglicherweise eine zu geringe Strahlendosis verabreicht worden war.

Im Serum von Patienten mit nicht endokrin bedingtem Exophthalmus ist, wie allerdings nur in drei Fällen gezeigt werden konnte, kein EPF nachzuweisen. Diese Tatsache beweist, daß mit Hilfe des biologischen Fischtests die differentialdiagnostische Schwierigkeit überwunden werden kann, einen endokrinen Exophthalmus von dem anderer Pathogenese zu unterscheiden.

c) Wirkung von d-Thyroxin auf einen experimentellen Exophthalmus

Im Gegensatz zu HORSTER (27; 30), der angibt, einen experimentellen Exophthalmus an Karpfen oder Goldfischen schon durch geringe Dosen Na-d-Thyroxin unterdrücken zu können, konnten wir keine Wirkung von reinem Na-d-Thyroxin auf einen experimentellen Exophthalmus an Goldfischen feststellen. Obwohl wir höhere Dosen Na-d-Thyroxin anwandten, zeigte sich in keinem Fall ein klar reduzierender Effekt. Eine höhere Dosierung war in den meisten Versuchen deshalb notwendig, weil auch größere exophthalmogene TSH-Dosierungen benutzt wurden.

Ein Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse könnte bei einem Teil der Experimente in der Feststellung HORSTERS (30) zu finden sein, daß ein experimentell erzeugter Exophthalmus zwar nie durch d-Thyroxin zurückzubilden sei, wohl aber seine Entwicklung durch dieses Mittel verhindert werden könne. Aber auch bei der Injektion von Na-d-Thyroxin vor der exophthalmogenen TSH-Dosis konnte die Entwicklung eines Exophthalmus am Goldfisch nicht aufgehalten werden.

Wahrscheinlicher sind die unterschiedlichen Ergebnisse darauf zurückzuführen, daß d-Thyroxin nicht, wie TENGROTH (54; 57) meint, EPF im Gefäßsystem oder im retrobulbären und periokulären Gewebe inaktivieren kann, sondern vielmehr, wie HORSTER (30) vermutet, lediglich die Sekretion des EPF aus der Hypophyse hemmt und so exophthalmusverhütend wirkt. Ein solcher Effekt ist jedoch nicht in der angegebenen Versuchsanordnung an Goldfischen zu zeigen, da die Injektionslösung bereits EPF enthält und dann eine Reduzierung oder Unterdrückung eines experimentellen Exophthalmus durch d-Thyroxin eine Inaktivierung des EPF im Fisch voraussetzt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von HORSTER sind nicht mit seiner Auffassung zu vereinbaren, daß d-Thyroxin einen direkten Einfluß auf die Sekretion des EPF aus der Hypophyse hat; es sei denn, er betrachtet die periphere Inaktivierung als zusätzlichen Wirkungsmechanismus. Dagegen stehen unsere Ergebnisse nicht im Widerspruch zu der Tatsache, daß eine d-Thyroxin-Behandlung EPF

aus dem Serum von Patienten mit endokriner Orbitopathie verschwinden läßt, da dieser therapeutische Effekt des d-Thyroxins auf einer Hemmung der EPF-Ausschüttung aus der Hypophyse beruhen kann.

Der reduzierende oder enophthalmogene Effekt nach Injektion von d-Thyroxin in Tablettenform (Dethyrona) ist nicht durch d-Thyroxin bedingt, da - wie gezeigt werden konnte - der gleiche Effekt eintritt, wenn man lediglich die Tablettengrundlage ohne d-Thyroxin injiziert. Die Ursache dafür liegt offensichtlich in einer toxischen Wirkung der Tablettengrundlage, was besonders dadurch bekräftigt wird, daß mehrere Goldfische nach Injektion dieser Substanzen vor Versuchsende eingingen. Die toxische, den Enophthalmus verursachende Wirkung ist wahrscheinlich weniger auf die chemische Zusammensetzung als vielmehr auf die für kleine Goldfische relativ große Menge dieser Substanzen zurückzuführen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An Hand von 32 Fällen mit Exophthalmus wurde ein methodisch neuer biologischer Fischtest zum Nachweis von EPF im Serum untersucht. Kleinen Goldfischen wurde das Patientenserum injiziert, durch Messungen der dadurch hervorgerufenen ICD-Zunahmen auf das Vorhandensein von EPF geschlossen und die exophthalmogene Aktivität durch Vergleich mit den Reaktionen nach Normalserum und einem exophthalmogenen TSH-Vergleichsstandard semiquantitativ abgestuft. Zur Injektion und Messung wurden die Fische anästhetisiert.

Im Serum von Patienten mit einer unbehandelten endokrinen Orbitopathie ist EPF auch bei chronischem Verlauf nachzuweisen. Die Aktivität ändert sich unabhängig vom Schweregrad der Symptome und zeigt keine sicheren unterschiedlichen Merkmale zwischen euthyreoten und thyreotoxischen Patienten. Im Serum der Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie, die mit d-Thyroxin oder mit Hypophysenbestrahlungen behandelt wurden, fehlt bzw. verschwindet die EPF-Aktivität. Ebenso ist im Serum von Patienten mit nicht endokrinem Exophthalmus kein EPF nachzuweisen. Der biologische Fischtest ist damit geeignet, einen endokrin verursachten Exophthalmus von dem anderer Pathogenese zu differenzieren.

Außerdem wurde die Wirkung von d-Thyroxin auf einen experimentellen Exophthalmus an Goldfischen untersucht. Es wurde festgestellt, daß reines Na-d-Thyroxin keinen Effekt darauf zeigt. Diese Feststellung unterstützt die Auffassung, daß die therapeutische Wirkung des d-Thyroxins einem direkten zentralen Einfluß auf die EPF-Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen zuzuschreiben ist.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

1. Albert, A.: The experimental production of exophthalmos in fundulus by means of anterior pituitary extracts.
Endocrinology 37, 389-406 (1945)

2. Asboe-Hansen, G., K. Iverson and R. Wichmann: Malignant exophthalmos: Muscular changes and thyrotrophin content in serum.
Acta endocr. (Kbh.) 11, 376-399 (1952)

3. Aterman, K. and S.M. Greenberg: Experimental exophthalmos produced by cortisone in rats.
Arch. Ophthal. 54, 822-831 (1954)

4. Averill, R.L.W., H.D. Purves and N.E. Sirett: Relation of the hypothalamus to anterior pituitary thyrotropin secretion.
Endocrinology 69, 735-745 (1961)

5. Barraquer, J. and J.M. Canadell: Enhancing effect of corticotrophin upon exophthalmos produced by thyrotrophic hormone.
Amer. J. Ophthal. 48, 803-807 (1959)

6. Braun-Falco, O. und D. Petzoldt: E.M.O. - Syndrom
Münch. med. Wschr. 109: 29, 1523-1529 (1967)

7. Brunish, R.: The production of experimental exophthalmos.
Endocrinology 62, 437-441 (1958)

8. Brunish, R., K. Hayashi and J. Hayashi: Exophthalmos-producing-substance: Mode of action. - Exptl. Eye Research 1, 221-228 (1962)

9. Brunish, R., K. Hayashi and J. Hayashi: Purification and properties of EPS. - Arch. Biochem. 98, 135-141 (1962)

10. Dardenne, U.: Der Exophthalmus, seine Ursache und Differentialdiagnose. - Sitzungsbericht der 115. Versammlung des Vereins Rhein.-Westf. Augenärzte 1967
11. Day, R.M. and S.C. Werner: Removal rate of radiosodium (Na^{24}) from human orbit in Graves' disease and in health. Arch. Ophthal. 52, 85-90 (1954)
12. Day, R.M. and R. Nelson: Exophthalmos-inhibiting-factor in normal human serum. - Amer. J. Ophthal. 50, 1193-1196 (1960)
13. Day, R.M.: Ocular manifestations of thyroid disease. Arch. Ophthal. 64, 324-341 (1960)
14. Day, R.M. and Th. Tallberg: Further studies on binding of EPS by normal human serum. - Arch. Ophthal. 70, 116-120 (1963)
15. Dayton, G.O.: The ocular changes in thyrotropic exophthalmos. Amer. J. Ophthal. 36, 1049-1063 (1953)
16. Derkinderen, P.J., M. Houtstra-Lanz and F. Schwarz: EPS in human serum. - J. clin. Endocr. 20, 712-718 (1960)
17. Derkinderen, P.J., F. Schwarz and M. Houtstra-Lanz: Exophthalmos producing activity in the serum and in the pituitary of patients with Cushing's syndrome and Acromegaly. J. clin. Endocr. 22, 718-725 (1962)
18. Dobyns, B.M.: Present concepts of the pathologic physiology of exophthalmos. - J. clin. Endocr. 10, 1202-1230 (1950)
19. Dobyns, B.M. and S.L. Steelman: The thyroid stimulating hormone of anterior pituitary as distinct from the exophthalmos-producing-substance. - Endocrinology 52, 705-711 (1953)

20. Dobyns, B.M. and L.A. Wilson: An exophthalmos-producing-substance in the serum of patients suffering from progressive exophthalmos. - J. clin. Endocr. 14, 1393-1402 (1954)
21. Dobyns, B.M., A. Wright and L.A. Wilson: Assay of the EPS in the serum of patients with progressive exophthalmos. J. clin. Endocr. 21, 648-662 (1961)
22. Greer, M.A.: The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. - J. clin. Endocr. 12, 1259-1268 (1952)
23. Greer, M.A.: Demonstration of thyroidal response to exogenous thyrotropin in rats with anterior hypothalamic lesions. Endocrinology 57, 755-756 (1955)
24. Hanrath, P.: Experimentelle Beiträge zur endokrinen Orbitopathie im Fischtest auf Grund eines neuen methodischen Bestimmungsverfahrens. - Med. Diss. Bonn 1968
25. Harris, G.W. and J.W. Woods: The effect of electrical stimulation of the hypothalamus or pituitary gland on thyroid activity. - J. Physiol. 143, 246-274 (1958)
26. Horst, W. und K. Ullerich: Hypophysen - Schilddrüsen - Erkrankungen und endokrine Ophthalmopathie. - Bücherei des Augenarztes; Beihefte der klin. Mbl. für Augenheilkunde Heft 31 (1958) F. Enke Verlag, Stuttgart
27. Horster, F.A.: Die Wirkung von D-Thyroxin auf den experimentellen Exophthalmus und auf den EPF im Serum. - Naunyn-Schmiedebergs Archiv für exptl. Pathol. u. Pharmak. 250, 260-261 (1965)
28. Horster, F.A., H. Schleusener und K. Schimmelpfennig: Neue Befunde zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. 92: 14, 661-666 (1967)

29. Horster, F.A., H. Schleusener und K. Schimmelpfennig: Die Bedeutung von TSH, LATS und EPF bei verschiedenen Formen der Schilddrüsenüberfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 92: 14, 673-677 (1967)

30. Horster, F.A.: Endokrine Ophthalmopathie. - Exptl. Med., Pathol. u. Klinik Bd. 20 (1967) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

31. Jefferies, W.M.: I. Studies of the relationship of the thyrotropic, exophthalmic and fat-mobilizing principles of pituitary extract. II. The effect of iodination of pituitary extract upon these three principles.
J. clin. Endocr. 9, 927-936 (1949)

32. Jaensch, P.A. und F. Hollwich: Einführung in die Augenheilkunde. 5. Auflage 1966 - Georg Thieme Verlag, Stuttgart

33. Kemper, F.: Zur endokrinen Ophthalmopathie. - Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für exptl. Pathol. u. Pharmak. 250, 262-263 (1965)

34. Klein, E. und F.A. Horster: Über den EPF-Gehalt im Serum endokr. Ophthalmopathien. - 10. Symposion der dtsh. Gesellschaft für Endokrinologie Wien 7.-9.3. 1963 in: Schilddrüsenhormone und Körperperipherie S. 126-129 Hrsg. E.Klein Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

35. Klein, E. und F.A. Horster: Die Behandlung der euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie mit D-Thyroxin.
12. Symposion der dtsh. Gesellschaft für Endokrinologie Wiesbaden 21.-23.4. 1966 in: Die Pathogenese des Diabetes mellitus S. 368-372 Hrsg. E. Klein (1967)
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

36. Loeb, L. and H. Friedman: Exophthalmos produced by injection of acid extract of anterior pituitary gland of cattle. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 29, 648-650 (1932)
37. Lord Brain: The diagnosis, prognosis and treatment of endocrine exophthalmos. - Transact. Ophthal. Soc. of U.K. 82, 223-242 (1962)
38. Nöcker, D.: Experimentelle Untersuchungen zum Nachweis der Exophthalmus-produzierenden-Substanz (EPS) im menschlichen Serum. - Med. Diss. Bonn 1969
39. Pimstone, B.L., L. Hoffenberg and E. Black: Parallel assay of thyrotropin, LATS and EPS in some endocrine disorders. J. clin. Endocr. 23, 336-345 (1963)
40. Pollack, J., M.A. Constant, H. Rosenbaum and B. Becker: Preliminary assay studies in the minnow of EPS. Amer. J. Ophthal. 45, 930 (1958)
41. Reeh, M.J. and M. Singer: Pathogenesis of exophthalmos. Amer. J. Ophthal. 36, 1043-1049 (1953)
42. Schirmer, K.E.: Interocorneal diameter measurement for EPF. Amer. J. Ophthal. 53, 973-976 (1962)
43. Schockaert, J.A.: Enlargement and hyperplasia of the thyroids in the young duck from the injection of anterior pituitary. Amer. J. Anat. 49, 379-408 (1932)
44. Schultz, R.O., H.E. Hamilton and A.E. Braley: Ocular changes related to endocrine dysfunction. - Amer. J. Ophthal. 50, 26-33 (1960)
45. Schultz, R.O., A.E. Braley and H.E. Hamilton: Bio-assay for an EPS in human serum using the atlantic minnow. Amer. J. Ophthal. 50, 783-785 (1960)

46. Schultz, R.O., R.D. Richards and H.E. Hamilton: Asymmetric proptosis. - Amer. J. Ophthal. 52, 10-15 (1961)
47. Smelser, G.K.: Experimental production of exophthalmos resembling that found in Graves' disease.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 35, 128-130 (1936)
48. Smelser, G.K.: A comparative study of experimental and clinical exophthalmos. - Amer. J. Ophthal. 20, 1189-1203 (1937)
49. Smelser, G.K.: Treatment of experimentally produced exophthalmos with thyroxin and other iodine compounds.
Amer. J. Ophthal. 21, 1208-1218 (1938)
50. Smelser, G.K. and V. Ozanics: Relation of steroid hormones to the development of experimental exophthalmos.
Amer. J. Ophthal. 34 II, 87-94 (1951)
51. Smelser, G.K. and V. Ozanics: Studies on the nature of the exophthalmos-producing principle in pituitary extracts.
Amer. J. Ophthal. 38 II, 107-122 (1954)
52. Smelser, G.K. and V. Ozanics: Further studies on the nature of the exophthalmos-producing principles in pituitary extracts. - Amer. J. Ophthal. 39 II, 146-155 (1955)
53. Smelser, G.K.: Experimental studies on exophthalmos.
Amer. J. Ophthal. 54, 929-951 (1962)
54. Tengroth, B.: A comparison between the exophthalmos-inhibiting effect of L- and D-Thyroxin in guinea pigs.
Transact. Ophthal. Soc. of U.K. 82, 199-204 (1962)
55. Tengroth, B. and R. Brunish: A new assay method for EPS and TSH. - Acta ophthal. 42, 452-455 (1964)

56. Tengroth, B.: Histological studies of orbital tissues in a case of endocrine exophthalmos before and after remission. Acta ophthal. 42, 588-591 (1964)
57. Tengroth, B.: D-Thyroxine in the treatment of patients with endocrine exophthalmos. - Acta ophthal. 42, 859-863 (1964)
58. Tengroth, B., R. Brunish and L. Frisen: An improved method for the assay of EPS. - Acta ophthal. 42, 875-880 (1964)
59. Tengroth, B. and L. Frisen: On the occurrence and nature of exophthalmogenic substances especially in human serum. Acta ophthal. 43, 496-513 (1965)
60. Thiel, H.L.: Zur Histologie des endokrinen Exophthalmus beim Menschen und Tier. - Bericht der dtsh. ophthalmologischen Gesellschaft 60, 239-247 (1956)
61. Ullerich, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Hemmung des thyreotropen und exophthalmogenen Prinzips des Hypophysenvorderlappens. - Albrecht v. Graefe's Archiv für Ophthal. 160, 510-525 (1959)
62. Vail, D.: The treatment of postthyrotoxic exophthalmos. (The suggested use of D-Thyroxine) Amer. J. Ophthal. 52, 145-155 (1961)
63. Wernze, H. und G. Dhom: Vergleichsuntersuchungen über Exophthalmus-Reaktion und Schilddrüsenaktivierung mit Thyreotropin beim Goldfisch. - 10. Symposien der dtsh. Gesellschaft für Endokrinologie Wien 7.-9.3. 1963 in: Schilddrüsenhormone und Körperperipherie S. 130-135 Hrsg. E. Klein - Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
64. Winter, F.C.: The orbit (Progressive endocrine exophthalmos). Arch. Ophthal. 64, 447-472 (1960)

65. Wybar, K.: An assessment of modern views on the nature of endocrine exophthalmos.
Transact. Ophthal. Soc. of U.K. 76, 109-125 (1956)
66. Yamada, T. and M.A. Greer: Studies on the mechanism of hypothalamic control of thyrotropin secretion; effect of thyroxine injection into the hypothalamus on the pituitary thyroid hormone release. - Endocrinology 64, 559-566 (1959)
67. Zipp, E.: Methodische Untersuchungen zur Bestimmung einer Exophthalmus-produzierenden-Substanz (EPS) im Fischtest.
Med. Diss. Bonn 1968

Herrn Professor Dardenne danke ich für die
Überlassung der Arbeit und seinen ständigen
Rat.

Lebenslauf

Am 4. September 1942 wurde ich, Bruno Risse, in Bestwig (Sauerland) geboren und katholisch getauft. Ich bin der dritte Sohn des selbständigen Kaufmanns August Risse und dessen Gattin Toni, geborene Naurath, die im März 1958 verstarb.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die katholische Volksschule in Bestwig. Nach dem 4. Schuljahr wechselte ich zum staatlich genehmigten altsprachlichen Gymnasium der Benediktiner nach Meschede, wo ich am 13. Februar 1963 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1963 begann ich mein Medizinstudium an der Universität in Bonn und bestand dort am 18. April 1964 die naturwissenschaftliche und am 27. Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung. Zum 2. klinischen Semester im Sommer 1966 wechselte ich zur Universität nach Kiel, kehrte jedoch im Wintersemester 1966/67 nach Bonn zurück und übernahm die Doktorarbeit bei Herrn Professor Dr. Dardenne in der Universitäts-Augenklinik.

Am 10. Februar 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen und beendete damit mein Studium an der Bonner Universität.

